

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 189**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/18** (2006.01)

**A61K 31/439** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2014 PCT/IB2014/062296**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014 WO14207606**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2014 E 14736454 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 3013835**

54 Título: **Formas sólidas de un inhibidor macrocíclico de quinasa**

30 Prioridad:

**28.06.2013 US 201361840703 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**26.02.2018**

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)  
235 East 42nd Street  
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**JENSEN, ANDREW, JAMES;  
LUTHRA, SUMAN y  
RICHARDSON, PAUL, FRANCIS**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 656 189 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

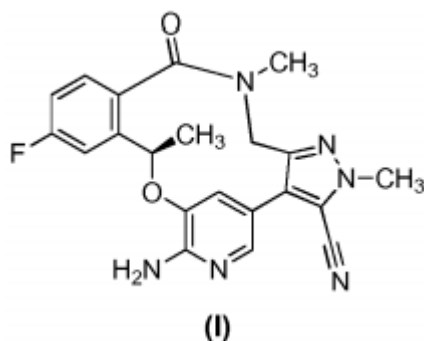
Formas sólidas de un inhibidor macrocíclico de quinasa

## Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formas cristalinas del inhibidor macrocíclico de la quinasa, (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3- carbonitrilo, incluidos los solvatos cristalinos del mismo, que pueden ser útiles en el tratamiento del crecimiento celular anormal, tal como el cáncer, en los mamíferos. La invención también se refiere a composiciones que incluyen tales formas cristalinas, y a tales composiciones para uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en mamíferos, especialmente humanos.

## 10 Antecedentes de la invención

El compuesto (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno) pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo, representado por la fórmula (I):



15 es un potente inhibidor macrocíclico de ambas formas mutantes de resistencia y de tipo salvaje de la quinasa de linfoma anaplásico (ALK) y la tirosina quinasa del receptor del oncogén c-ros 1 (ROS1). La preparación del compuesto de base libre de fórmula (I) como un sólido amorfo se describe en la Publicación de Patente Internacional No. WO 2013/132376 y en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2013/0252961. Los cánceres humanos comprenden una gran variedad de enfermedades que, colectivamente, son una de las principales causas de muerte en los países desarrollados de todo el mundo American Cancer Society, Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta: American Cancer Society; 2005). La progresión de los cánceres es causada por una compleja serie de múltiples eventos genéticos y moleculares que incluyen mutaciones genéticas, translocaciones cromosómicas y anomalías cariotípicas (Hanahan & Weinberg, The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100: 57-70). Aunque las causas genéticas subyacentes del cáncer son diversas y complejas, se ha observado que cada tipo de cáncer exhibe rasgos comunes y capacidades adquiridas que facilitan su progresión. Estas capacidades adquiridas incluyen crecimiento celular desregulado, capacidad sostenida para reclutar vasos sanguíneos (esto es, angiogénesis) y la capacidad de las células tumorales para diseminarse localmente, así como hacer metástasis a sitios secundarios de órganos (Hanahan & Weinberg 2000). Por lo tanto, la capacidad de identificar agentes terapéuticos novedosos que inhiben objetivos moleculares que se alteran durante la progresión del cáncer o se dirigen a procedimientos múltiples que son comunes a la progresión del cáncer en una variedad de tumores presenta una necesidad insatisfecha significativa.

Los receptores de tirosina quinasa (RTK) desempeñan papeles fundamentales en los procedimientos celulares, que incluyen la proliferación celular, la migración, el metabolismo, la diferenciación y la supervivencia. La actividad RTK está estrechamente controlada en las células normales. Las actividades de RTK constitutivamente mejoradas a partir de la mutación puntual, la amplificación y la reorganización de los genes correspondientes se han implicado en el desarrollo y la progresión de muchos tipos de cáncer. (Gschwind et al., The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. Nat. Rev. Cancer 2004; 4, 361-370; Krause & Van Etten, Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 172-187.)

La quinasa del linfoma anaplásico (ALK) es un receptor tirosina quinasa, agrupado junto con leucocitos tirosina quinasa (LTK) en una subfamilia dentro de la superfamilia del receptor de insulina (IR). ALK se descubrió por primera vez como una proteína de fusión con nucleofosmina (NPM) en líneas celulares de linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) en 1994. (Morris et al., Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. Science 1994; 263:1281-1284.) NPM-ALK, que resulta de una translocación cromosómica, está implicado en la patogénesis del linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) (Pulford et al., Anaplastic lymphoma kinase proteins in growth control and cancer. J. Cell Physiol., 2004; 199: 330-58). Se han definido los papeles de la expresión aberrante de proteínas quiméricas ALK constitutivamente activas en la

patogénesis de ALCL (Wan et al., Anaplastic lymphoma kinase activity is essential for the proliferation and survival of anaplastic large cell lymphoma cells. *Blood*, 2006; 107:1617-1623). Otros reordenamientos cromosómicos que resultan en fusiones de ALK se han detectado posteriormente en ALCL (50-60%), tumores miofibroblásticos inflamatorios (27%) y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) (2-7%). (Palmer et al., Anaplastic lymphoma kinase: signaling in development and disease. *Biochem. J.* 2009; 420:345-361.)

El gen de fusión EML4-ALK, que comprende porciones del gen 4 tipo proteína asociado a los microtúbulos equinodermos (EML4) y el gen ALK, se descubrió por primera vez en muestras clínicas y líneas celulares archivadas en NSCLC. (Soda et al., Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer. *Nature* 2007; 448:561-566; Rikova et al., *Cell* 2007; 131:1190-1203). se demostró que las variantes de fusión de EML4-ALK transforman los fibroblastos NIH-3T3 y causan adenocarcinoma de pulmón cuando se expresan en ratones transgénicos, lo que confirma la potente actividad oncogénica de la quinasa de fusión EML4-ALK. (Soda et al., A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008; 105:19893-19897), también se han reportado las mutaciones oncogénicas de ALK en casos familiares y esporádicos de neuroblastoma. (Caren et al., High incidence of DNA mutations and gene amplifications of the ALK gene in advanced sporadic neuroblastoma tumors. *Biochem. J.* 2008; 416:153-159.)

ROS1 es una tirosina quinasa receptora de protooncogenes que pertenece a la subfamilia de receptores de insulina, y está implicada en procedimientos de proliferación celular y diferenciación. ((Nagarajan et al. *Proc Natl Acad Sci* 1986; 83:6568-6572). ROS se expresa, en humanos, en células epiteliales de una variedad de tejidos diferentes. Se han encontrado defectos en la expresión y/o activación de ROS en el glioblastoma, así como en los tumores del sistema nervioso central (Charest et al., *Genes Chromos. Can.* 2003; 37(1): 58-71). Se han descrito alteraciones genéticas que implican ROS que dan como resultado proteínas de fusión aberrantes de ROS quinasa, incluida la translocación por delección FIG-ROS en glioblastoma (Charest et al. (2003); Birchmeier et al. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84:9270-9274; y NSCLC (Rimkunas et al., Analysis of Receptor Tyrosine Kinase ROS1-Positive Tumors in Non-Small Cell Lung Cancer: Identification of FIG-ROS1 Fusion, *Clin Cancer Res* 2012; 18:4449-4457), la translocación SLC34A2-ROS en NSCLC (Rikova et al. *Cell* 2007;131:1190-1203), la translocación de CD74-ROS en NSCLC (Rikova et al., (2007)) y colangiocarcinoma (Gu et al. *PLoS ONE* 2011; 6(1): e15640), y una forma activa truncada de ROS conocida por impulsar el crecimiento tumoral en ratones (Birchmeier et al. *Mol. Cell. Bio.* 1986; 6(9):3109-3115). Fusiones adicionales, incluyendo TPM3-ROS1, SDC4-ROS1, EZR-ROS1 y LRI3-ROS1, se han reportado en muestras de tumores de pacientes con cáncer de pulmón (Takeuchi et al., RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer, *Nature Medicine* 2012; 18(3):378-381).

El inhibidor dual de ALK/c-MET, crizotinib, se aprobó en 2011 para el tratamiento de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico que es ALK-positivo detectado por una prueba aprobada por la FDA. Crizotinib también ha demostrado eficacia en el tratamiento de NSCLC con translocaciones ROS1. (Shaw et al. Clinical activity of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring ROS1 gene rearrangement. Presented at the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Chicago, June 1-5, 2012). Como se observó clínicamente para otros inhibidores de tirosina quinasa, se han descrito mutaciones en ALK y ROS1 que confieren resistencia a inhibidores de ALK (Choi et al., EML4-ALK Mutations in Lung Cancer than Confer Resistance to ALK Inhibitors, *N Engl J Med* 2010; 363:1734-1739; Awad et al., Acquired Resistance to Crizotinib from a Mutation in CD74-ROS1, *N Engl J Med* 2013; 368:2395-2401).

De este modo, ALK y ROS1 son dianas moleculares atractivas para la intervención terapéutica contra el cáncer. Sigue existiendo la necesidad de identificar compuestos que tengan nuevos perfiles de actividad contra formas de tipo salvaje y mutante de ALK y ROS1.

El documento WO2011/138751 describe derivados heterocíclicos con actividad inhibidora de ALK.

La presente invención proporciona formas cristalinas de la base libre del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]-benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo que tiene propiedades mejoradas, tales como cristalinidad mejorada, propiedades de disolución, higroscopicidad disminuida, propiedades mecánicas mejoradas, pureza mejorada, y/o estabilidad mejorada, mientras se mantiene la estabilidad química y enantiomérica.

### Sumario de la invención

En un aspecto, la invención proporciona una forma cristalina del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benz-oxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo. Las formas cristalinas del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo-[4,3-*h*][2,5,11]benz-oxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo descritas en el presente documento son formas cristalinas de la base libre.

En aspectos específicos, la forma cristalina del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacilo-tetradecina-3-carbonitrilo es un solvato cristalino. En una realización preferida, el solvato cristalino es un solvato cristalino del ácido acético. En algunas de tales

realizaciones, el solvato cristalino del ácido acético comprende aproximadamente una molécula de ácido acético por molécula del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaciotetradecina-3-carbonitrilo. En una realización específica, el solvato cristalino es la forma 3 de solvato de ácido acético descrita en el presente documento. En otra realización preferida, el solvato cristalino es un hidrato. En realizaciones específicas, el hidrato cristalino es la forma 1 hidrato o la forma 2 hidrato descrita en el presente documento.

En otro aspecto, la invención proporciona un solvato cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benz-oxadiazaciotetradecina-3-carbonitrilo. En realizaciones particulares, el solvato cristalino es un solvato cristalino del ácido acético, que incluye la forma 3 de solvato de el presente documento. En otras realizaciones, el solvato cristalino es un hidrato cristalino, que incluye los hidratos de la forma 1 y la forma 2 en el presente documento.

En realizaciones particulares de cada uno de los aspectos de la invención, la forma cristalina del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)-pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaciotetradecina-3-carbonitrilo se caracteriza por uno o más de los siguientes procedimientos: (1) difracción de rayos de rayos X en polvo (PXRD) ( $2\theta$ ); (2) espectroscopía Raman ( $\text{cm}^{-1}$ ); (3) espectroscopía de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  (ppm); o (4) espectroscopía de RMN en estado sólido  $^{19}\text{F}$  (ppm).

En un primer aspecto preferido, la invención proporciona un hidrato cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaciotetradecina-3-carbonitrilo (Forma 1), que se caracteriza por tener:

(1) un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) ( $2\theta$ ) que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco picos seleccionados del grupo que consiste en los picos en la tabla 1 en  $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ; (b) uno, dos o tres picos seleccionados del grupo que consiste en los picos en la tabla 2 en  $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ; o (c) picos a valores  $2\theta$  esencialmente iguales a los mostrados en la figura 1; o

(2) un espectro de Raman que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) seleccionados del grupo que consiste en los valores de la tabla 3 en  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$ ; (b) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) seleccionados del grupo que consiste en los valores en la tabla 4 en  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$ ; o (c) valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) esencialmente iguales a los mostrados en la figura 4; o

(3) un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido (ppm) que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de resonancia (ppm) seleccionados del grupo que consiste en los valores en la tabla 5 en  $\text{ppm} \pm 0,2 \text{ppm}$ ; (b) uno, dos o tres valores de resonancia (ppm) seleccionados del grupo que consiste en los valores en la tabla 6 en  $\text{ppm} \pm 0,2 \text{ppm}$ ; o (c) valores de resonancia (ppm) esencialmente iguales a los mostrados en la figura 7; o

(4) un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido (ppm) que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro o cinco valores de resonancia (ppm) seleccionados del grupo que consiste en los valores de la tabla 7 en  $\text{ppm} \pm 0,2 \text{ppm}$ ; (b) uno o dos valores de resonancia (ppm) en la tabla 8 en  $\text{ppm} \pm 0,2 \text{ppm}$ ; o (c) valores de resonancia (ppm) esencialmente iguales a los mostrados en la figura 10; o una combinación de cualquiera de dos, tres o cuatro de las realizaciones anteriores (1)(a)-(c), (2)(a)-(c), (3)(a)-(c), o (4)(a)-(c), siempre que no sean inconsistentes entre sí.

En un segundo aspecto preferido, la invención proporciona un hidrato cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaciotetradecina-3-carbonitrilo (Forma 2), que se caracteriza por tener:

(1) un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) ( $2\theta$ ) que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco picos seleccionados del grupo que consiste en los picos en la tabla 9 en  $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ; (b) uno, dos, tres, cuatro o cinco picos seleccionados del grupo que consiste en los picos en la tabla 10 en  $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ} 2\theta$ ; o (c) picos a valores  $2\theta$  esencialmente iguales a los mostrados en la figura 2; o

(2) un espectro de Raman que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) seleccionados del grupo que consiste en los valores en la tabla 11 en  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$ ; (b) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) seleccionados del grupo que consiste en los valores en la tabla 12 en  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$ ; o (c) valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) esencialmente iguales a los mostrados en la figura 5; o

(3) un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido (ppm) que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de resonancia (ppm) seleccionados del grupo que consiste en los valores en la tabla 13 en  $\text{ppm} \pm 0,2 \text{ppm}$ ; (b) uno, dos o tres valores de resonancia (ppm) seleccionados del grupo que consiste en los valores en la tabla 14 en  $\text{ppm} \pm 0,2 \text{ppm}$ ; o (c) valores de resonancia (ppm) esencialmente los mismos que se muestran en la figura 8; o (4) un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido (ppm) que comprende: (a) uno, dos o tres valores de resonancia

(ppm) seleccionados del grupo que consiste en los valores en la tabla 15 en ppm  $\pm$  0,2 ppm; (b) el valor de resonancia (ppm) en la tabla 16 en ppm  $\pm$  0,2 ppm; o (c) valores de resonancia (ppm) esencialmente iguales a los mostrados en la figura 11;

5 o una combinación de cualquiera de dos, tres o cuatro de las realizaciones anteriores (1)(a)-(c), (2)(a)-(c), (3)(a)-(c), o (4)(a)-(c), siempre que no sean inconsistentes entre sí.

En un tercer aspecto preferido, la invención proporciona un solvato cristalino del ácido acético del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo (Forma 3), que se caracteriza por tener:

10 (1) un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) ( $2\theta$ ) que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco picos seleccionados del grupo que consiste en los picos en la tabla 17 en  $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ; (b) uno, dos, tres, cuatro o cinco picos seleccionados del grupo que consiste en los picos en la tabla 18 en  $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ; o (c) picos a valores  $2\theta$  esencialmente iguales a los mostrados en la figura 3; o

15 (2) un espectro de Raman que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) seleccionados del grupo que consiste en los valores de la tabla 19 en  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$ ; (b) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) seleccionados del grupo que consiste en los valores en la tabla 20 en  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$ ; (c) uno, dos, tres o cuatro valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) seleccionados del grupo que consiste en los valores en la tabla 21 en  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$ ; o (d) valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) esencialmente iguales a los mostrados en la figura 6; o

20 (3) un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido (ppm) que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de resonancia (ppm) seleccionados del grupo que consiste en los valores en la tabla 22 en ppm  $\pm$  0,2 ppm; (b) uno, dos o tres valores de resonancia (ppm) seleccionados del grupo que consiste en los valores en la tabla 23 en ppm  $\pm$  0,2 ppm; o (c) valores de resonancia (ppm) esencialmente iguales a los mostrados en la figura 9; o

(4) un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido (ppm) que comprende: (a) el valor de resonancia (ppm) en la tabla 24 en ppm  $\pm$  0,2 ppm; o (b) valores de resonancia (ppm) esencialmente los mismos que se muestran en la figura 12;

25 o una combinación de cualquiera de dos, tres o cuatro de las realizaciones anteriores (1)(a)-(c), (2)(a)-(d), (3)(a)-(c), o (4)(a)-(b), siempre que no sean inconsistentes entre sí.

30 En otro aspecto, la invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un solvato cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11] benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo, según cualquiera de los aspectos o realizaciones descritos en el presente documento, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un solvato cristalino del ácido acético del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En realizaciones específicas, el solvato cristalino del ácido acético es la forma 3 de solvato descrita en el presente documento. En otras realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un hidrato cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En realizaciones específicas, el hidrato cristalino es la forma 1 o la forma 2 hidrato descrita en el presente documento.

40 En otro aspecto, la invención proporciona un solvato cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo para uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, incluido un ser humano. En realizaciones particulares, el solvato es la forma 3 de solvato de ácido acético o la forma 1 o forma 2 hidrato descrita en el presente documento.

45 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un solvato cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, incluido un ser humano, de acuerdo con cualquiera de los aspectos o realizaciones descritos en el presente documento.

50 El tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, que incluye un ser humano, comprende administrar un solvato cristalino del ácido acético del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo, en particular la forma 3 de solvato descrita en el presente documento, o una composición farmacéutica que comprende dicho solvato. En ciertas realizaciones, un hidrato cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo, en particular la forma 1 o la forma 2

hidrato descrita en el presente documento, o se administra una composición farmacéutica que comprende dicho hidrato.

5 En realizaciones frecuentes, el crecimiento celular anormal es cáncer. En una realización, el crecimiento celular anormal está mediado por ALK o ROS1. En otra realización, el crecimiento celular anormal está mediado por ALK. En otra realización, el crecimiento celular anormal está mediado por ROS1. En realizaciones adicionales, el crecimiento celular anormal está mediado por al menos una tirosina quinasa genéticamente alterada, tal como una ALK genéticamente alterada o una ROS1 quinasa genéticamente alterada. En realizaciones frecuentes de cada una de los anteriores, el crecimiento celular anormal es un cáncer.

10 En algunas de tales realizaciones, el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, carcinoma de trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma de tronco encefálico o adenoma pituitario, y combinaciones de los mismos.

20 En otras de tales realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma de células escamosas, cáncer de próstata refractario a hormonas, carcinoma papilar de células renales, adenocarcinoma colorrectal, neuroblastoma, células grandes anaplásicas linfoma (ALCL) y cáncer gástrico. En realizaciones específicas, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). En realizaciones particulares, el cáncer es NSCLC mediado por ALK o ROS1, en particular por un ALK o ROS1 genéticamente alterado.

25 Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Patrón de PXRD de hidrato cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiaza-ciclotetradecina-3-carbonitrilo (Forma 1).

Figura 2: Patrón de PXRD de hidrato cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiaza-ciclotetradecina-3-carbonitrilo (Forma 2).

30 Figura 3. Patrón de PXRD de solvato cristalino del ácido acético del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benz-oxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo (Forma 3).

Figura 4. Patrón FT-Raman de hidrato cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiaza-ciclotetradecina-3-carbonitrilo (Forma 1).

35 Figura 5. Patrón FT-Raman de hidrato cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiaza-ciclotetradecina-3-carbonitrilo (Forma 2).

Figura 6. Patrón FT-Raman de solvato cristalino del ácido acético del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benz-oxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo (Forma 3).

40 Figura 7. Espectro de CPMAS de carbono de hidrato cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benz-oxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo (Forma 1).

Figura 8. Espectro de CPMAS de carbono de hidrato cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benz-oxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo (Forma 2).

45 Figura 9. Espectro de CPMAS de carbono de solvato cristalino del ácido acético del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo (Forma 3). Los picos marcados por asteriscos son bandas laterales giratorias.

Figura 10. Espectro MAS de flúor de hidrato cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo (Forma 1). Los picos marcados por asteriscos son bandas laterales giratorias.

50 Figura 11. Espectro MAS de flúor de hidrato cristalino de (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo (Forma 2). Los picos marcados por asteriscos son bandas laterales giratorias.

Figura 12. Espectro de MAS de flúor de solvato cristalino del ácido acético del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo (Forma 3). Los picos marcados por asteriscos son bandas laterales giratorias.

5 Figura 13: Patrón de PXRD de un producto farmacéutico prototipo que comprende solvato cristalino del ácido acético del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo (Forma 3). Los picos característicos se indican con flechas.

Figura 14: Patrón FT-Raman de un producto farmacéutico prototipo que comprende solvato cristalino del ácido acético del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo (Forma 3). Los picos característicos se indican con flechas.

10 Figura 15: Espectro de CPMAS de carbono de un producto farmacéutico prototipo que comprende solvato cristalino del ácido acético del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo (Forma 3). Los picos característicos se indican con flechas.

15 Figura 16: espectro de MAS de flúor del producto farmacéutico prototipo que comprende solvato cristalino del ácido acético del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo (Forma 3). Los picos característicos se indican con flechas. Los picos marcados por asteriscos son bandas laterales giratorias.

### Descripción detallada de la invención

20 La presente invención se puede entender más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de las realizaciones de la invención y los ejemplos incluidos en el presente documento. Se debe entender que la terminología usada en el presente documento tiene el propósito de describir realizaciones específicas solamente y no pretende ser limitativa. Además, se debe entender que a menos que se defina específicamente en el presente documento, a la terminología usada en el presente documento se le debe dar su significado tradicional como se conoce en la técnica pertinente.

25 Como se usa en el presente documento, la forma singular "un", "una" y "la" incluyen referencias en plural a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, "un" sustituyente incluye uno o más sustituyentes.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "crecimiento celular anormal" se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición por contacto).

30 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "tratar" o "tratamiento" significa revertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el trastorno o afección al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar como se define "tratar" inmediatamente antes.

35 El término "aproximadamente" significa que tiene un valor que cae dentro de un estándar de error aceptado de la media, cuando lo considera un experto en el arte.

40 Como se usa en el presente documento, el término "esencialmente el mismo" significa que se tiene en cuenta la variabilidad típica para un procedimiento particular. Por ejemplo, con referencia a las posiciones de los picos de difracción de rayos X, el término "esencialmente el mismo" significa que se tienen en cuenta la variabilidad típica en la posición e intensidad del pico. Un experto en el arte apreciará que las posiciones de los picos ( $2\theta$ ) mostrarán cierta variabilidad, por lo general tanto como  $\pm 0,2^\circ$ . Además, un experto en el arte apreciará que las intensidades de pico relativas mostrarán la variabilidad entre aparatos, así como la variabilidad debida al grado de cristalinidad, la orientación preferida, la superficie de muestra preparada y otros factores conocidos para los expertos en el arte, y deberían ser tomados como medidas cualitativas solamente. Del mismo modo, los valores de número de onda del espectro de Raman ( $\text{cm}^{-1}$ ) muestran variabilidad, por lo general tanto como  $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ , mientras que los espectros  $^{13}\text{C}$  y  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido (ppm) muestran variabilidad, por lo general tanto como  $\pm 0,2$  ppm.

El término "cristalino", como se usa en el presente documento, significa que tiene una disposición que se repite regularmente de moléculas o planos faciales externos. Las formas cristalinas pueden diferir con respecto a la estabilidad termodinámica, los parámetros físicos, la estructura de rayos X y los procedimientos de preparación.

50 El término "solvato", como se usa en el presente documento, significa tener sobre una superficie, en una red cristalina o en una superficie y en una red cristalina, un solvente tal como agua, ácido acético, metanol, etc., o mezclas de los mismos.

El término "amorfo" se refiere a un estado sólido desordenado.

La invención descrita en el presente documento adecuadamente se puede practicar en ausencia de cualquier elemento(s) no descrito(s) específicamente en el presente documento. De este modo, por ejemplo, en cada caso en el presente documento, cualquiera de los términos "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en" puede ser reemplazado por cualquiera de los otros dos términos.

5 En un aspecto, la invención proporciona una forma cristalina del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benz-oxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo. En algunas realizaciones, la forma cristalina es un solvato cristalino, en particular un solvato cristalino del ácido acético o un hidrato cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo.

10 En otro aspecto, la invención proporciona un solvato cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benz-oxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo. En algunas realizaciones, el solvato cristalino es un solvato cristalino del ácido acético. En algunas de tales realizaciones, el solvato cristalino del ácido acético comprende aproximadamente una molécula de ácido acético por molécula del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxa-diazacicotetradecina-3-carbonitrilo. En una realización específica, el solvato cristalino del ácido acético es la forma 3 de solvato cristalino descrita en el presente documento. En otras realizaciones, el solvato cristalino es un hidrato cristalino. En realizaciones particulares, el hidrato cristalino comprende aproximadamente 0,5 moléculas de agua por molécula (esto es, hemihidrato), aproximadamente 1 molécula de agua (esto es, monohidrato), o aproximadamente 0,75 molécula de agua por molécula del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benz-oxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo. En algunas de tales realizaciones, el hidrato cristalino comprende adicionalmente metanol u otro solvente. En realizaciones específicas, el hidrato cristalino es la forma 1 hidrato o la forma 2 hidrato descrita en el presente documento.

25 En algunas realizaciones de cada uno de los aspectos de la invención, la forma cristalina del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo se caracteriza por su patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD). En otras realizaciones de cada uno de los aspectos de la invención, la forma cristalina del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo se caracteriza por su espectro de Raman. En otras realizaciones de cada uno de los aspectos de la invención, la forma cristalina del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo se caracteriza por su espectro de <sup>13</sup>C de RMN en estado sólido. En aún otras realizaciones de cada uno de los aspectos de la invención, la forma cristalina del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetra-decina-3-carbonitrilo se caracteriza por su espectro de <sup>19</sup>F de RMN en estado sólido.

30 En realizaciones adicionales, la forma cristalina se caracteriza por una combinación de dos, tres o cuatro de estos procedimientos. Se proporcionan en el presente documento combinaciones de ejemplo que incluyen dos o más de lo siguiente: patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) (2θ); valores de número de onda de espectro de Raman (cm<sup>-1</sup>); espectro <sup>13</sup>C de RMN en estado sólido (ppm); o espectro de <sup>19</sup>F de RMN en estado sólido (ppm). Se entenderá que se pueden usar otras combinaciones de dos, tres o cuatro técnicas para caracterizar de manera única las formas cristalinas de la invención, que incluyen la forma 1 hidrato cristalino, la forma 2 hidrato y la forma 3 de solvato de ácido acético descritas en el presente documento.

35 Se entenderá que las referencias a la forma cristalina descritas en el presente documento abarcan un solvato cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11] benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo, y en particular un solvato cristalino del ácido acético o un hidrato cristalino del mismo, incluidos el solvato cristalino del ácido acético forma 3 y los hidratos cristalinos forma 1 y forma 2.

#### Forma 1 hidrato cristalino

40 En un primer aspecto preferido, la invención proporciona un hidrato cristalino (Forma 1) del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo.

45 En una realización, la forma 1 hidrato tiene un patrón de PXRD que comprende picos a valores 2θ de: 8,9 °2θ ± 0,2 °2θ. En otra realización, la forma 1 hidrato tiene un patrón de PXRD que comprende picos a valores 2θ de: 8,4 °2θ ± 0,2 °2θ. En otra realización, la forma 1 hidrato tiene un patrón de PXRD que comprende picos a valores 2θ de: 10,4 °2θ ± 0,2 °2θ. En otra realización, la forma 1 hidrato tiene un patrón de PXRD que comprende picos a valores 2θ de: 8,9 y 10,4 °2θ ± 0,2 °2θ. En otra realización, la forma 1 hidrato tiene un patrón de PXRD que comprende picos a valores 2θ de: 8,4 y 8,9 °2θ ± 0,2 °2θ. En otra realización más, la forma 1 hidrato tiene un patrón de PXRD que



comprende picos a valores  $2\theta$  de: 8,4, 8,9 y 10,4  $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ . En algunas de tales realizaciones, el patrón de PXRD comprende adicionalmente uno o más picos adicionales a valores  $2\theta$  seleccionados del grupo que consiste en los picos enumerados en la tabla 1.

5 En realizaciones específicas, la forma 1 hidrato tiene un patrón de PXRD que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco picos seleccionados del grupo que consiste en los picos en la tabla 1 en  $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ; (b) uno, dos o tres picos seleccionados del grupo que consiste en los picos en la tabla 2 en  $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ; o (c) picos a valores  $2\theta$  esencialmente iguales a los mostrados en la figura 1.

10 En una realización, la forma 1 hidrato tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de: 2228  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$ . En otra realización, la forma 1 hidrato tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de: 1554  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$ . En otras realizaciones, la forma 1 hidrato tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de: 1554 y 2228  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$ . En otra realización, la forma 1 hidrato tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de: 805, 1554 y 2228  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$ . En otra realización, la forma 1 hidrato tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de: 1554, 2228 y 3063  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$ . En otra realización, la forma 1 hidrato tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de: 805, 1554, 2228 y 3063  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$ .

15 En realizaciones específicas, la forma 1 hidrato tiene un espectro de Raman que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) seleccionados del grupo que consiste en los valores de la tabla 3 en  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$ ; (b) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) seleccionados del grupo que consiste en los valores en la tabla 4 en  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$ ; o (c) valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) esencialmente iguales a los mostrados en la figura 4.

20 En algunas realizaciones, la forma 1 hidrato tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de: 113,6 ppm  $\pm 0,2$  ppm. En otra realización, la forma 1 hidrato tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de: 133,6 ppm  $\pm 0,2$  ppm. En otra realización, la forma 1 hidrato tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de: 47,3, 113,6 y 133,6 ppm  $\pm 0,2$  ppm.

25 En realizaciones específicas, la forma 1 hidrato tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido (ppm) que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de resonancia (ppm) seleccionados del grupo que consiste de los valores en la tabla 5 en ppm  $\pm 0,2$  ppm; (b) uno, dos o tres valores de resonancia (ppm) seleccionados del grupo que consiste en los valores en la tabla 6 en ppm  $\pm 0,2$  ppm; o (c) valores de resonancia (ppm) esencialmente los mismos que se muestran en la figura 7.

30 En otras realizaciones, la forma 1 hidrato tiene un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido que comprende un valor de resonancia (ppm) de -109,2 ppm  $\pm 0,2$  ppm. En otra realización, la forma 1 hidrato tiene un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido (ppm) que comprende un valor de resonancia (ppm) de -116,4 ppm  $\pm 0,2$  ppm. En otra realización, la forma 1 hidrato tiene un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido que comprende valores de resonancia (ppm) de -109,2 y -116,4 ppm  $\pm 0,2$  ppm. En otra realización, la forma 1 hidrato tiene un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido (ppm) que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro o cinco valores de resonancia (ppm) en la tabla 7 en ppm  $\pm 0,2$  ppm; (b) uno o dos valores de resonancia (ppm) en la tabla 8 en ppm  $\pm 0,2$  ppm; o (c) valores de resonancia (ppm) esencialmente los mismos que se muestran en la figura 10.

35 En realizaciones adicionales, la forma 1 hidrato se caracteriza por una combinación de dos, tres o cuatro de las realizaciones descritas anteriormente con respecto a la forma 1 que no son inconsistentes entre sí. Las realizaciones de ejemplo que se pueden usar para caracterizar de manera única la forma 1 hidrato se proporcionan a continuación.

40 En una realización, la forma 1 hidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en un valor  $2\theta$  de 8,4; 8,9 y 10,4  $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ .

45 En una realización, la forma 1 hidrato tiene: (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en un valor  $2\theta$  de: 8,9  $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ; y (b) un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de: 1554 y 2228  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$ .

50 En otra realización, la forma 1 hidrato tiene: (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico con un valor  $2\theta$  de: 8,9  $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ; (b) un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende un valor de resonancia (ppm) de: 113,6 ppm  $\pm 0,2$  ppm; y (c) un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de: -109,2 ppm  $\pm 0,2$  ppm.

En otra realización, la forma 1 hidrato tiene: (a) un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de: 1554 y 2228  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$ ; (b) un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende un valor de

resonancia (ppm) de: 113,6 ppm  $\pm$  0,2 ppm; y (c) un espectro de  $^{19}\text{F}$  RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de: -109,2 ppm  $\pm$  0,2 ppm.

5 En otra realización, la forma 1 hidrato tiene: (a) un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de: 1554 y 2228  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; y (b) un espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido que comprende un valor de resonancia (ppm) de: 113,6 ppm  $\pm$  0,2 ppm.

En otra realización, la forma 1 hidrato tiene: (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en un valor  $2\theta$  de:  $8,9^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ; (b) un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de: 1554 y 2228  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; y (c) un espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido que comprende un valor de resonancia (ppm) de: 113,6 ppm  $\pm$  0,2 ppm.

10 En otra realización, la forma 1 hidrato tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de: 805, 1554, 2228 y 3063  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

En otra realización, la forma 1 hidrato tiene un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de: -116,4 y -109,2 ppm  $\pm$  0,2 ppm.

15 En otra realización, la forma 1 hidrato tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende valores de resonancia (ppm) de: 47,3, 113,6 y 133,6 ppm  $\pm$  0,2 ppm.

#### Forma 2 hidrato cristalino

En un segundo aspecto preferido, la invención proporciona un hidrato cristalino (Forma 2) del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)-pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo.

20 En una de tales realizaciones, la forma 2 hidrato tiene un patrón de PXRD que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $7,6^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ . En una de tales realizaciones, la forma 2 hidrato tiene un patrón de PXRD que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $10,2^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ . En otra realización, la forma 2 hidrato tiene un patrón de PXRD que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $7,6^\circ 2\theta$  y  $10,2^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ . En otra realización, la forma 2 hidrato tiene un patrón de PXRD que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $7,6^\circ 2\theta$ ,  $9,5^\circ 2\theta$  y  $10,2^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ . En otra realización, la forma 2 hidrato tiene un patrón de PXRD que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $5,6^\circ 2\theta$ ,  $7,6^\circ 2\theta$ ,  $9,5^\circ 2\theta$  y  $10,2^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ . En otra realización más, la forma 2 hidrato tiene un patrón de PXRD que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $5,6^\circ 2\theta$ ,  $7,6^\circ 2\theta$ ,  $9,5^\circ 2\theta$ ,  $10,2^\circ 2\theta$  y  $13,6^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ .

30 En realizaciones específicas, la forma 2 hidrato tiene un patrón de PXRD que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco picos seleccionados del grupo que consiste en los picos en la tabla 9 en  $^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ; (b) uno, dos, tres, cuatro o cinco picos seleccionados del grupo que consiste en los picos en la tabla 10 en  $^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ; o (c) picos a valores  $2\theta$  esencialmente iguales a los mostrados en la figura 2.

35 En algunas realizaciones, la forma 2 hidrato tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $1611 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ . En otras realizaciones, la forma 2 hidrato tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $2229 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ . En otras realizaciones, la forma 2 hidrato tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $1611$  y  $2229 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ . En otra realización, la forma 2 hidrato tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $804$ ,  $2229$  y  $3061 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ . En otra realización, la forma 2 hidrato tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $804$ ,  $1611$ ,  $2229$  y  $3061 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

40 En realizaciones específicas, la forma 2 hidrato tiene un espectro de Raman que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) seleccionados del grupo que consiste en los valores de la tabla 11 en  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; (b) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) seleccionados del grupo que consiste en los valores en la tabla 12 en  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; o (c) valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) esencialmente iguales a los mostrados en la figura 5.

45 En algunas realizaciones, la forma 2 hidrato tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de:  $118,9 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ . En otra realización, la forma 2 hidrato tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de:  $168,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ . En otra realización, la forma 2 hidrato tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de:  $48,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ . En otra realización, la forma 2 hidrato tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de:  $118,9$  y  $168,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ . En una realización adicional, la forma 2 hidrato tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de:  $48,3$ ,  $118,9$  y  $168,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

50 En realizaciones específicas, la forma 2 hidrato tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido (ppm) que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de resonancia (ppm) seleccionados del grupo

que consiste de los valores en la tabla 13 en ppm  $\pm 0,2$  ppm; (b) uno, dos o tres valores de resonancia (ppm) seleccionados del grupo que consiste en los valores en la tabla 14 en ppm  $\pm 0,2$  ppm; o (c) valores de resonancia (ppm) esencialmente los mismos que se muestran en la figura 8.

- 5 En otras realizaciones, la forma 2 hidrato tiene un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido que comprende un valor de resonancia (ppm) de:  $-108,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ . En otra realización, la forma 2 hidrato tiene un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido (ppm) que comprende: (a) uno, dos o tres valores de resonancia (ppm) en la tabla 15 en ppm  $\pm 0,2$  ppm; (b) el valor de resonancia (ppm) en la tabla 16 en ppm  $\pm 0,2$  ppm; o (c) valores de resonancia (ppm) esencialmente los mismos que se muestran en la figura 11.
- 10 En realizaciones adicionales, la forma 2 hidrato se caracteriza por una combinación de dos, tres o cuatro de las realizaciones descritas anteriormente con respecto a la forma 2 que no son inconsistentes entre sí. Las realizaciones de ejemplo que se pueden usar para caracterizar de manera única la forma 2 hidrato se proporcionan a continuación.
- En una realización, la forma 2 hidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en un valor  $2\theta$  de  $5,6, 7,6, 9,5$  y  $10,2 \text{ }^\circ 2\theta \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ .
- 15 En una realización, la forma 2 hidrato tiene: (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en un valor  $2\theta$  de:  $7,6 \text{ }^\circ 2\theta \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ ; y (b) un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $1611$  y  $2229 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .
- En una realización, la forma 2 hidrato tiene: (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en un valor  $2\theta$  de:  $7,6 \text{ }^\circ 2\theta \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ ; y (b) un espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido que comprende un valor de resonancia (ppm) de:  $118,9 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .
- 20 En una realización, la forma 2 hidrato tiene: (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico con un valor  $2\theta$  de:  $7,6 \text{ }^\circ 2\theta \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ ; y (b) un espectro de  $^{19}\text{F}$  RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-108,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .
- 25 En una realización, la forma 2 hidrato tiene: (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en un valor  $2\theta$  de:  $7,6 \text{ }^\circ 2\theta \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ ; (b) un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende un valor de resonancia (ppm) de:  $118,9 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; y (c) un espectro de  $^{19}\text{F}$  RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-108,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .
- En otra realización, la forma 2 hidrato tiene: (a) un espectro de Raman que comprende un valor de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $1611 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; y (b) un espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido que comprende un valor de resonancia (ppm) de:  $118,9 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .
- 30 En otra realización, la forma 2 hidrato tiene: (a) un espectro de Raman que comprende un valor de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $1611 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; y (b) un espectro de  $^{19}\text{F}$  RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-108,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .
- 35 En otra realización, la forma 2 hidrato tiene: (a) un espectro de Raman que comprende un valor de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $1611 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; y (b) un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende un valor de resonancia (ppm) de:  $118,9 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; y (c) un espectro de  $^{19}\text{F}$  RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-108,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .
- 40 En otra realización, la forma 2 hidrato tiene: (a) un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $1611$  y  $2229 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; y (b) un espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido que comprende un valor de resonancia (ppm) de:  $118,9 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .
- En otra realización, la forma 2 hidrato tiene: (a) un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $1611$  y  $2229 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; y (b) un espectro de  $^{19}\text{F}$  RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-108,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .
- 45 En otra realización, la forma 2 hidrato tiene: (a) un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $1611$  y  $2229 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; (b) un espectro de RMN en estado sólido  $^{13}\text{C}$  que comprende un valor de resonancia (ppm) de:  $118,9 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; y (c) un espectro de  $^{19}\text{F}$  RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-108,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .
- En otra realización, la forma 2 hidrato tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $804, 2229$  y  $3061 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

En otra realización, la forma 2 hidrato tiene: (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en un valor  $2\theta$  de:  $7,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ; (b) un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $1611 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; y (c) un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende un valor de resonancia (ppm) de:  $118,9 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

5 En otra realización, la forma 2 hidrato tiene: (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en un valor  $2\theta$  de:  $7,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ; (b) un espectro de Raman que comprende un valor de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $1611 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; y (c) un espectro de  $^{19}\text{F}$  RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-108,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

10 En otra realización, la forma 2 hidrato tiene: (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en un valor  $2\theta$  de:  $7,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ; (b) un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $1611 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; (c) un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende un valor de resonancia (ppm) de:  $118,9 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; y (d) un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-108,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

15 En otra realización, la forma 2 hidrato tiene un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-108,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

En otra realización, la forma 2 hidrato tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende valores de resonancia (ppm) de:  $48,3, 118,9$  y  $168,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

20 En otra realización más, la forma 2 hidrato tiene: (a) un espectro de  $^{19}\text{F}$  RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-108,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; y (b) un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende valores de resonancia (ppm) de:  $48,3, 118,9$  y  $168,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

#### Forma 3 solvato cristalino del ácido acético

En un tercer aspecto preferido, la invención proporciona un solvato cristalino del ácido acético (Forma 3) del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)-pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaciclotetradecina-3-carbonitrilo.

25 En una de tales realizaciones, la forma 3 del solvato de ácido acético tiene un patrón de PXRD que comprende un pico con un valor de  $2\theta$  de:  $10,5^\circ \pm 0,2^\circ$ . En otra realización, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene un patrón de PXRD que comprende un pico con un valor de  $2\theta$  de  $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$ . En otra realización, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene un patrón de PXRD que comprende un pico con un valor de  $2\theta$  de  $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$ . En otra realización, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene un patrón de PXRD que comprende un pico con un valor  $2\theta$  de  $2: 14,5^\circ \pm 0,2^\circ$ . En otra realización, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene un patrón de PXRD que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $12,9$  y  $14,5^\circ \pm 0,2^\circ$ . En otra realización, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene un patrón de PXRD que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $10,5$  y  $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$ . En otra realización, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene un patrón de PXRD que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $11,4$  y  $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$ . En otra realización, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene un patrón de PXRD que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $10,5$  y  $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$ . En otra realización más, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene un patrón de PXRD que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $10,5, 11,4$  y  $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$ . En otra realización más, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene un patrón de PXRD que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $10,5, 11,4, 12,9$  y  $14,5^\circ \pm 0,2^\circ$ . En otra realización más, la forma 3 del solvato de ácido acético tiene un patrón de PXRD que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $10,5, 11,4, 12,9, 14,5$  y  $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$ .

40 En algunas de tales realizaciones, el patrón de PXRD comprende además uno o más picos a valores  $2\theta$  seleccionados del grupo que consiste en:  $17,9, 21,1, 22,5, 23,1$  y  $25,9^\circ \pm 0,2^\circ$ . En realizaciones específicas, la forma 3 del solvato de ácido acético tiene un patrón de PXRD que comprende tres o más picos a valores  $2\theta$  seleccionados del grupo que consiste en:  $10,5, 11,4, 12,9, 14,5, 15,3, 17,9, 21,1, 22,5, 23,1$  y  $25,9^\circ \pm 0,2^\circ$ .

45 En realizaciones específicas, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene un patrón de PXRD que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco picos seleccionados del grupo que consiste en los picos en la tabla 17 en  $^\circ \pm 0,2^\circ$ ; (b) uno, dos, tres, cuatro o cinco picos seleccionados del grupo que consiste en los picos en la tabla 18 en  $^\circ \pm 0,2^\circ$ ; o (c) picos a valores  $2\theta$  esencialmente iguales a los mostrados en la figura 3.

50 En algunas realizaciones, la forma 3 del solvato de ácido acético tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $2234 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ . En otras realizaciones, la forma cristalina tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $1613$  y  $2234 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ . En otra realización, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $1552, 1613$  y  $2234 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ . En otra realización, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $1552, 1613, 1643$  y  $2234 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

1. En otras realizaciones, la forma 3 del solvato de ácido acético tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de: 809 y  $2234 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ . En realizaciones adicionales, la forma 3 del solvato de ácido acético tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de: 809, 2234 y  $3055 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

- 5 En realizaciones específicas, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene un espectro de Raman que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) seleccionados del grupo que consiste en los valores en la tabla 19 en  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; (b) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) seleccionados del grupo que consiste en los valores en la tabla 20 en  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; (c) uno, dos, tres o cuatro valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) seleccionados del grupo que consiste en los valores en la tabla 21 en  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; o (d) valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) esencialmente iguales a los mostrados en la figura 6.

15 En algunas realizaciones, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de:  $22,8 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ . En otra realización, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de:  $140,7 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ . En otra realización, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de:  $170,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ . En otra realización, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de:  $22,8$  y  $140,7 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ . En otra realización, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de:  $140,7$  y  $170,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ . En una realización adicional, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de:  $22,8$ ,  $140,7$  y  $170,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

20 En realizaciones específicas, la forma 3 del solvato de ácido acético tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido (ppm) que comprende: (a) uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de cinco valores de resonancia (ppm) seleccionados del grupo que consiste en los valores en la tabla 22 en  $\text{ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; (b) uno, dos o tres valores de resonancia (ppm) seleccionados del grupo que consiste en los valores en la tabla 23 en  $\text{ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; o (c) valores de resonancia (ppm) esencialmente los mismos que se muestran en la figura 9.

25 En otras realizaciones de la forma 3, la forma 3 del solvato de ácido acético tiene un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido que comprende un valor de resonancia (ppm) de:  $-107,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ . En otra realización, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido (ppm) que comprende: (a) el valor de resonancia (ppm) en la tabla 24 en  $\text{ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; o (b) valores de resonancia (ppm) esencialmente iguales a los mostrados en la figura 12.

30 En realizaciones adicionales, la forma 3 del solvato de ácido acético se caracteriza por una combinación de dos, tres o cuatro de las realizaciones descritas anteriormente con respecto a la forma 3 que no son inconsistentes entre sí. Las realizaciones de ejemplo que se pueden usar para caracterizar de manera única la forma 3 del solvato cristalino del ácido acético se proporcionan a continuación.

35 En una realización, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en un valor  $2\theta$  de  $10,5$ ,  $11,4$ ,  $12,9$ ,  $14,5$  y  $15,3 \text{ }^\circ 2\theta \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ .

En una realización, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene: (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico con un valor  $2\theta$  de  $12,9 \text{ }^\circ 2\theta \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ ; y (b) un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de: 809 y  $2234 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

40 En otra realización, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene: (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en un valor  $2\theta$  de:  $12,9 \text{ }^\circ 2\theta \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ ; (b) un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende un valor de resonancia (ppm) de:  $140,7 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; y (c) un espectro de  $^{19}\text{F}$  RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-107,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

45 En otra realización, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene: (a) un espectro de Raman que comprende un valor de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $2234 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; (b) un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende un valor de resonancia (ppm) de:  $140,7 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; y (c) un espectro de  $^{19}\text{F}$  RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-107,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

50 En otra realización, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene: (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico en un valor  $2\theta$  de  $12,9 \text{ }^\circ 2\theta \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ ; (b) un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de: 809 y  $2234 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; (c) un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende un valor de resonancia (ppm) de:  $140,7 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; y (d) un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-107,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

En otra realización, la forma 3 de solvato de ácido acético tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende valores de resonancia (ppm) de:  $22,8$ ,  $140,7$  y  $170,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

Se describen combinaciones adicionales a continuación. En una de tales realizaciones, la forma 3 del solvato cristalino del ácido acético tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores  $2\theta$  de: (a)  $10,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ; (b)  $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ; (c)  $10,5$  y  $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ; (d)  $10,5$ ,  $11,4$  y  $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ; (e)  $10,5$ ,  $11,4$ ,  $12,9$  y  $14,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ; o (f)  $10,5$ ,  $11,4$ ,  $12,9$ ,  $14,5$  y  $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ; y

- 5 un espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de: (a)  $22,8 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; (b)  $140,7 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; (c)  $22,8$  y  $140,7 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; o (d)  $22,8$ ,  $140,7$  y  $170,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

En otra realización, la forma 3 de solvato cristalino del ácido acético tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores  $2\theta$  de: (a)  $10,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ; (b)  $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ; (c)  $10,5$  y  $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ; (d)  $10,5$ ,  $11,4$  y  $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ; (e)  $10,5$ ,  $11,4$ ,  $12,9$  y  $14,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ; o (f)  $10,5$ ,  $11,4$ ,  $12,9$ ,  $14,5$  y  $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ; y

10 un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-107,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

En otra realización, la forma 3 de solvato cristalino del ácido acético tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores  $2\theta$  de: (a)  $10,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ; (b)  $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ; (c)  $10,5$  y  $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ; (d)  $10,5$ ,  $11,4$  y  $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ; (e)  $10,5$ ,  $11,4$ ,  $12,9$  y  $14,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ; o (f)  $10,5$ ,  $11,4$ ,  $12,9$ ,  $14,5$  y  $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ; y

15 un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de: (a)  $2234 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; (b)  $2234$  y  $1613 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; (c)  $2234$ ,  $1613$  y  $1552 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; o (d)  $2234$ ,  $1613$ ,  $1643$  y  $1552 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

En una realización, la forma 3 del solvato cristalino del ácido acético tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de: (a)  $2234 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; (b)  $2234$  y  $1613 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; (c)  $2234$ ,  $1613$  y  $1552 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; o (d)  $2234$ ,  $1613$ ,  $1643$  y  $1552 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; y

20 un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores  $2\theta$  de: (a)  $10,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ; (b)  $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ; (c)  $10,5$  y  $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ; (d)  $10,5$ ,  $11,4$  y  $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ; (e)  $10,5$ ,  $11,4$ ,  $12,9$  y  $14,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ; o (f)  $10,5$ ,  $11,4$ ,  $12,9$ ,  $14,5$  y  $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$ .

En otra realización, la forma 3 del solvato cristalino del ácido acético tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de: (a)  $2234 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; (b)  $2234$  y  $1613 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; (c)  $2234$ ,  $1613$  y  $1552 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; o (d)  $2234$ ,  $1613$ ,  $1643$  y  $1552 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; y

25 un espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de: (a)  $22,8 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; (b)  $140,7 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; (c)  $22,8$  y  $140,7 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; o (d)  $22,8$ ,  $140,7$  y  $170,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

En otra realización, la forma 3 del solvato cristalino del ácido acético tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de: (a)  $2234 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; (b)  $2234$  y  $1613 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; (c)  $2234$ ,  $1613$  y  $1552 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; o (d)  $2234$ ,  $1613$ ,  $1643$  y  $1552 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; y

30 un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-107,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

En otra realización más, la forma 3 de solvato cristalino del ácido acético tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de: (a)  $22,8 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; (b)  $140,7 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; (c)  $22,8$  y  $140,7 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; o (d)  $22,8$ ,  $140,7$  y  $170,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; y

35 un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores  $2\theta$  de: (a)  $10,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ; (b)  $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ; (c)  $10,5$  y  $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$ ; (d)  $10,5$ ,  $11,4$  y  $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ; (e)  $10,5$ ,  $11,4$ ,  $12,9$  y  $14,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ; o (f)  $10,5$ ,  $11,4$ ,  $12,9$ ,  $14,5$  y  $15,3^\circ \pm 0,2^\circ$ .

En una realización adicional, la forma 3 de solvato cristalino del ácido acético tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de: (a)  $22,8 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; (b)  $140,7 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; (c)  $22,8$  y  $140,7 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; o (d)  $22,8$ ,  $140,7$  y  $170,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; y

40 un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-107,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

En otra realización, la forma 3 de solvato cristalino del ácido acético tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de: (a)  $22,8 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; (b)  $140,7 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; (c)  $22,8$  y  $140,7 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; o (d)  $22,8$ ,  $140,7$  y  $170,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; y

45 un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de: (a)  $2234 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; (b)  $2234$  y  $1613 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; (c)  $2234$ ,  $1613$  y  $1552 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; o (d)  $2234$ ,  $1613$ ,  $1643$  y  $1552 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

En una realización, la forma 3 de solvato cristalino del ácido acético tiene un espectro de  $^{19}\text{F}$  RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-107,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; y

5 un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores  $2\theta$  de: (a)  $10,5^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ; (b)  $11,4^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ; (c)  $10,5$  y  $11,4^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ; (d)  $10,5$ ,  $11,4$  y  $12,9^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ; (e)  $10,5$ ,  $11,4$ ,  $12,9$  y  $14,5^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ; o (f)  $10,5$ ,  $11,4$ ,  $12,9$ ,  $14,5$  y  $15,3^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ .

En otra realización, la forma 3 de solvato cristalino del ácido acético tiene un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-107,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; y

un espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de: (a)  $22,8 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; (b)  $140,7 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; (c)  $22,8$  y  $140,7 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; o (d)  $22,8$ ,  $140,7$  y  $170,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

10 En otra realización, la forma 3 de solvato cristalino del ácido acético tiene un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-107,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; y

un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de: (a)  $2234 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; (b)  $2234$  y  $1613 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; (c)  $2234$ ,  $1613$  y  $1552 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; o (d)  $2234$ ,  $1613$ ,  $1643$  y  $1552 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

15 En una realización adicional, la forma 3 del solvato cristalino del ácido acético del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo, se caracteriza por uno, dos, tres o cuatro de los siguientes: una difracción de rayos X en polvo patrón que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $10,5$  y  $11,4^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ; un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $2234$  y  $1613 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de:  $22,8$  y  $140,7 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; o un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-107,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

20 En otra realización, la forma 3 del solvato cristalino del ácido acético del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo, se caracteriza por uno, dos, tres o cuatro de los siguientes: un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores  $2\theta$  de: aproximadamente  $10,5$ ,  $11,4$  y  $12,9^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ; un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de: aproximadamente  $2234$ ,  $1613$ ,  $164$  y  $1552 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; un espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de:  $22,8$ ,  $140,7$  y  $170,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; o un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-107,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

25 En una realización adicional, la forma 3 del solvato cristalino del ácido acético se caracteriza por uno, dos, tres o cuatro de los siguientes: un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores  $2\theta$  de: aproximadamente  $10,5$  y  $11,4^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ; un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de: aproximadamente  $2234$  y  $1613 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de:  $22,8$  y  $140,7 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; o un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-107,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

30 En otra realización, el solvato cristalino del ácido acético se caracteriza por uno, dos, tres o cuatro de los siguientes: un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores  $2\theta$  de: aproximadamente  $10,5$ ,  $11,4$  y  $12,9^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ; un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de: aproximadamente  $2234$ ,  $1613$ ,  $1643$  y  $1552 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ; un espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de:  $22,8$ ,  $140,7$  y  $170,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; o un espectro de  $^{19}\text{F}$  de RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-107,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

35 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo de acuerdo con cualquiera de los aspectos o realizaciones descritos en el presente documento, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un solvato cristalino del ácido acético o un hidrato cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, la composición farmacéutica comprende un solvato cristalino del ácido acético del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización específica, el solvato cristalino del ácido acético es la forma 3 de solvato descrita en el presente documento. En otra realización, la composición farmacéutica comprende un hidrato cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En realizaciones específicas, el hidrato cristalino es la forma 1 o la forma 2 hidrato descrita en el presente documento.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención para uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, preferiblemente un ser humano. En algunas realizaciones, el crecimiento celular anormal está mediado por una quinasa de linfoma anaplásico (ALK). En algunas de tales realizaciones, la ALK es una ALK genéticamente alterada. En otras realizaciones, el crecimiento celular anormal está mediado por ROS1 quinasa. En algunas de tales realizaciones, la ROS1 quinasa es una ROS1 quinasa genéticamente alterada. En realizaciones frecuentes, el crecimiento celular anormal es cáncer, en particular NSCLC. En algunas de tales realizaciones, el NSCLC está mediado por ALK genéticamente alterada o ROS1 genéticamente alterada.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar, por ejemplo, en una forma apropiada para administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral como una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como un ungüento o crema o para administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias apropiadas para administración única de dosificaciones precisas. La composición farmacéutica incluirá un portador o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto según la invención como ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, adyuvantes, etc.

Las formas de administración parenteral de ejemplo incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Tales formas de dosificación se pueden estandarizar adecuadamente, si se desea.

Los portadores farmacéuticos apropiados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. De este modo, para la administración oral, se pueden emplear comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido alginico y ciertos silicatos complejos y con agentes de unión tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco a menudo son útiles para fines de formación de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Los materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones o elixires acuosos para administración oral, el compuesto activo en estos se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

Los comprimidos por lo general contienen del 1 al 30% del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazaciotetra-decina-3-carbonitrilo en base p/p. La celulosa microcristalina y el fosfato cálcico dibásico se pueden usar como agentes de carga de comprimidos, y se puede usar almidón glicolato sódico como un desintegrante. El estearato de magnesio se puede usar como lubricante y se puede incorporar al comprimido o agregarse externamente durante la compresión.

Los procedimientos de preparación diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica del compuesto activo son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en el arte. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975).

## 40 Ejemplos

Los ejemplos y las preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente aspectos particulares y realizaciones de la invención. Debe entenderse que el alcance de la presente invención no está limitado por el alcance de los siguientes ejemplos.

### Procedimiento general 1. Difracción de rayos X en polvo (PXR)

45 Los datos de PXR en las figuras 1, 2, 3 y 13 se recogieron de acuerdo con el siguiente protocolo general.

Procedimiento del Instrumento: El patrón de difracción de rayos X en polvo (PXR) se obtuvo usando un difractor de rayos X de polvo Bruker-AXS Ltd. D4 equipado con un cambiador automático de muestras, un goniómetro theta-theta, hendidura de divergencia automática del haz y un detector LynxEye. La muestra se preparó para el análisis montando sobre un soporte de muestra de oblea de silicio de baja cavidad de fondo. La muestra se rotó mientras se irradiaba con rayos X K-alpha1 de cobre (longitud de onda = 1,5406 Angstroms) con el tubo de rayos X operado a 40 kV/40mA. Los análisis se realizaron con el goniómetro funcionando en modo continuo para un conteo de 12 segundos por paso de 0,040 ° en un intervalo de dos theta (2θ) de 3 ° a 40 °. Los datos fueron recolectados en condiciones ambientales.

55 Procedimiento de selección de pico: Los datos se analizaron usando el software Bruker DIFFRAC Plus (Versión 2003). Los archivos de datos PXR (en bruto) para las formas 1 y 2 se corrigieron en segundo plano antes de la



búsqueda máxima. En general, un valor de umbral de 1 y un valor de ancho de 0,3 se usaron para realizar asignaciones pico preliminares. El resultado de las asignaciones automáticas se verificó visualmente para garantizar la validez y los ajustes hechos manualmente si fuera necesario.

- 5 Para realizar una medición de difracción de rayos X en un instrumento Bragg-Brentano como el sistema Bruker usado para las mediciones informadas en el presente documento, la muestra por lo general se coloca en un soporte que tiene una cavidad o cero soportes de fondo. El portamuestras se coloca luego en el instrumento. El haz de rayos X incidente se dirige a la muestra, inicialmente en un ángulo pequeño con respecto al plano del soporte, y luego se mueve a través de un arco que aumenta continuamente el ángulo entre el haz incidente y el plano del soporte. Las diferencias de medición asociadas con tales análisis de rayos X resultan de una variedad de factores que incluyen:
- 10 (a) errores en la preparación de la muestra (por ejemplo, altura de la muestra), (b) errores del instrumento (por ejemplo, errores de muestra plana), (c) errores de calibración (d) errores del operador (incluidos los errores presentes al determinar las ubicaciones de los picos), y (e) la naturaleza del material (por ejemplo, errores de orientación y transparencia preferidos). Los errores de calibración y de altura de muestra a menudo resultan en un desplazamiento de todos los picos en la misma dirección. Las pequeñas diferencias en la altura de la muestra
- 15 cuando se usa un soporte plano provocarán grandes desplazamientos en las posiciones pico PXRD. Un estudio sistemático mostró que, usando un Shimadzu XRD-6000 en la configuración típica de Bragg-Brentano, la diferencia de altura de muestra de 1 mm conduce a desplazamientos máximos de hasta  $1^\circ 2\theta$  (Chen et al. J Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2001; 26,63). Estos desplazamientos se pueden identificar a partir del difractograma de rayos X y se pueden eliminar compensando el desplazamiento (aplicando un factor de corrección sistemático a todos los valores de posición máxima) o recalibrando el instrumento. Como se mencionó anteriormente, es posible rectificar las mediciones de las diversas máquinas aplicando un factor de corrección sistemático para lograr que las posiciones máximas estén de acuerdo. En general, este factor de corrección hará que las posiciones máximas medidas desde el Bruker estén de acuerdo con las posiciones máximas esperadas y puede estar en el intervalo de 0 a  $0,2^\circ 2\theta$ .
- 20
- 25 Las mediciones que usan una longitud de onda diferente darán lugar a diferentes cambios de acuerdo con la ecuación de Bragg -  $n\lambda = 2d \sin\theta$ . Dichos patrones de PXRD adicionales generados por el uso de longitudes de onda alternativas se consideran representaciones alternativas de los patrones de PXRD de los materiales cristalinos de la presente invención y, como tales, están dentro del alcance de la presente invención.

#### Procedimiento general 2. Espectroscopía Raman: Nicolet NXR FT-Raman

- 30 Los datos espectrales de Raman en las figuras 4, 5, 6 y 14 se recogieron de acuerdo con el siguiente protocolo general.

Procedimiento del instrumento: los espectros Raman se recogieron usando un accesorio Nicolet NXR FT-Raman unido al banco FT-IR. El espectrómetro está equipado con un láser Nd: YVO4 de 1064 nm y un detector de germanio refrigerado por nitrógeno líquido o un detector InGaAs a temperatura ambiente. Antes de la adquisición de

35 datos, el rendimiento del instrumento y las verificaciones de calibración se realizaron con poliestireno. Las muestras se analizaron en tubos de RMN de vidrio que se giraron durante la recolección espectral. Los espectros se recogieron utilizando 0,5 W de potencia del láser y 512 exploraciones coadministradas. El intervalo de recolección fue de  $3700-50 \text{ cm}^{-1}$ . Todos los espectros se registraron usando resolución de  $2 \text{ cm}^{-1}$  y apodización de Happ-Genzel.

Procedimiento de selección de pico: la intensidad se normalizó a 1 antes de la selección del pico. Los picos se identificaron manualmente utilizando el software Thermo Nicolet Omnic 7.3. La posición pico se seleccionó en el pico máximo, y los picos solo se identificaron como tales, si había una pendiente en cada lado; los hombros sobre los picos no fueron incluidos. La posición máxima se redondeó al número entero más cercano utilizando la práctica estándar (0,5 vueltas hacia arriba, 0,4 vueltas hacia abajo). Los picos con intensidad máxima normalizada entre (1-0,75), (0,74-0,3), (0,29-0) fueron etiquetados como fuertes, medios y débiles, respectivamente.

#### Procedimiento general 3. Espectroscopía de RMN de estado sólido (RMNss)

- 45 Los datos de CPMAS de carbono y de MAS RMNss de flúor en las figuras 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15 y 16 se recogieron de acuerdo con el siguiente protocolo general.

Procedimiento del instrumento: los espectros RMNss se recogieron en un punto de ajuste de temperatura de  $0^\circ \text{C}$  (Formas 1 y 2) o en condiciones ambientales (Forma 3) en una sonda CPMAS de 2,5 mm Bruker-Biospin colocada

50 en un espectrómetro de RMN (frecuencia 1H) Bruker-Biospin Avance III 500 MHz de calibre ancho. El rotor embalado se orientó en el ángulo mágico y se hizo girar a 15,0 kHz. Los espectros de estado sólido de carbono se recogieron usando un experimento de giro de ángulo mágico de polarización cruzada desacoplada de protones (CPMAS). El tiempo de contacto de polarización cruzada se estableció en 2,0 ms. El desacoplamiento de protones modulado en fase a aproximadamente 100 kHz se aplicó durante la adquisición. Los espectros de carbono se

55 referenciaron usando un patrón externo de adamantano cristalino, estableciendo su resonancia de campo recto a 29,5 ppm. Los espectros de estado sólido de flúor se recogieron usando un experimento de giro de ángulo mágico

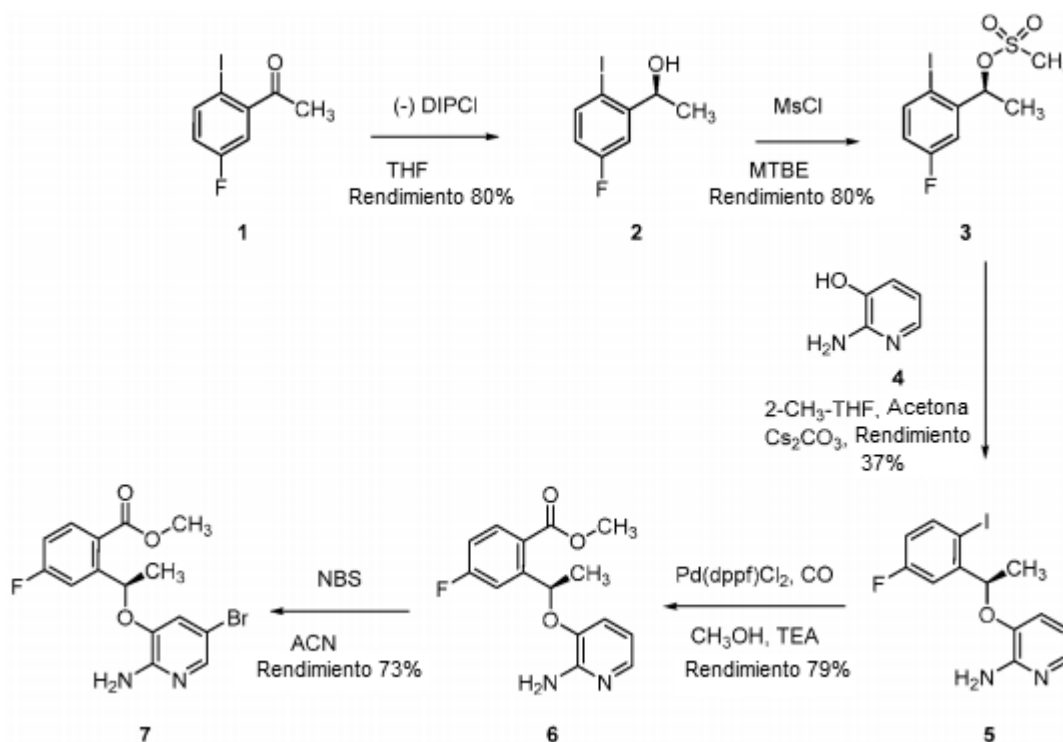
desacoplado de protones (MAS). El desacoplamiento de protones modulado en fase a aproximadamente 100 kHz se aplicó durante la adquisición. Los espectros de flúor se referenciaron usando un estándar externo de ácido trifluoroacético (50% v/v en H<sub>2</sub>O), ajustando su resonancia a - 76.54 ppm.

#### Procedimiento de selección de pico:

- 5 La selección automática de picos se realizó usando el software Bruker-BioSpin TopSpin versión 3.1. Generalmente, se usó un valor umbral de 5% de intensidad relativa para seleccionar los picos preliminares. La salida de la selección automática de picos se verificó visualmente para garantizar la validez y los ajustes hechos manualmente si fuera necesario. Aunque en el presente documento se informan valores pico de <sup>13</sup>C y <sup>19</sup>F RMN en estado sólido  
10 específicos, existe un intervalo para estos valores máximos debido a las diferencias en los instrumentos, las muestras y la preparación de la muestra. Esta es una práctica común en la técnica de la RMN en estado sólido debido a la variación inherente en los valores máximos. Una variabilidad típica para un valor del eje x del desplazamiento químico <sup>13</sup>C o <sup>19</sup>F (ppm) es del orden de más o menos 0,2 ppm para un sólido cristalino.

#### Preparación de intermedios de síntesis

##### Preparación de (*R*)-metil 2-(1-((2-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi)etil)-4-fluorobenzoato (7)



#### Etapa 1:

- Una solución de (-)-DIPCl ((-)-B -clordiisopinocampheol) (57,1 g, 178 mmol) en THF (tetrahidrofurano) (100 ml) se enfrió a -20 a -30°C. Luego se adicionó una solución del **compuesto 1** (31,3 g, 119 mmol) en THF (100 ml) gota a gota, mediante un embudo de adición (adición de 30 minutos). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente (RT). Después de 2 h, la reacción se enfrió a -30°C y se adicionó otra porción de (-)-DIPCl (38,0 g, 119 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se dejó calentar a RT y después de 1 h, los solventes se eliminaron a vacío y el residuo se volvió a disolver en MTBE (metil tert-butil éter) (200 ml). Se adicionó una solución de dietanolamina (31 g, 296 mmol) en etanol/THF (15 ml/30 ml) a través de un embudo de adición a la mezcla de reacción en un baño de hielo. Se observó la formación de un precipitado de color blanco. La suspensión se calentó a reflujo durante 2 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y los líquidos madre se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en heptano/EtOAc (7: 3, 200 ml) y se filtró de nuevo. Este procedimiento se repitió hasta que no se pudieron observar más sólidos después de concentrar los líquidos. El aceite de color amarillo final se purificó por cromatografía en columna (eluyente: ciclohexano/EtOAc 99: 1 a 96: 4). El aceite incoloro resultante se purificó adicionalmente mediante recristalización en heptanos, para dar el **compuesto 2** de alcohol (25 g, 80% de rendimiento, 99% de pureza y 96% de ee) como cristales de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 (dd, 1
- 20
- 25
- 30

H), 7,32 (dd, 1 H), 6,74 (ddd, 1 H), 4,99-5,04 (m, 1 H), 2,01 (d, 1 H), 1,44 (d, 3 H), LCMS-ES: Sin ionización, Pureza 99%. GC quiral (columna CP-Chirasil-DexnCB): 96% ee; Rt (menor) 17,7 minutos y Rt (mayor) 19,4 minutos.

#### Etapa 2:

5 Una solución del **compuesto 2** (22 g, 83 mmol) en MTBE (350 ml) se enfrió en un baño de hielo y se adicionaron trietilamina (23 ml, 166 mmol) seguido de cloruro de mesilo (9,6 mL, 124 mmol) gota a gota. A continuación, la reacción se calentó a RT y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con EtOAc. Los líquidos madre se concentraron al vacío para dar el **compuesto 3** (35 g, 80% de rendimiento) como un aceite de color amarillo pálido. Este material se tomó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (dd, 1 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,82 (ddd, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 1,64 (d, 3 H). LCMS-ES sin ionización.

#### 10 Etapa 3:

Una suspensión de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (65 g, 201 mmol) y **compuesto 4** (13,3 g, 121 mmol) en 2-CH<sub>3</sub>-THF (2-metilтетрагидрофурано) (600 mL) y acetona (300 mL) se agitó a RT, durante 30 minutos, luego se calienta a 40 °C antes de adicionar gota a gota una solución del **compuesto 3** (34,4 g, 80 mmol) en 2-CH<sub>3</sub>-THF (300 ml) mediante un embudo de adición. La mezcla resultante se dejó en agitación a 75-80 °C, durante 24 h. La reacción se filtró luego a través de CELITE® con MTBE, los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice que se eluyó con ciclohexano/EtOAc (9: 1 a 1: 1) para dar el **compuesto 5** (14,3 g, 39% de rendimiento, 90% de ee) como un sólido de color blanco. Los sólidos se recrystalizaron a continuación en heptano/EtOAc para dar el **compuesto 5** (10,8 g, 37% de rendimiento, 95% de ee). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 (dd, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,10 (dd, 1 H), 6,75 (ddd, 1 H), 6,44-6,51 (m, 2 H), 5,34-5,39 (m, 1 H), 4,73 (br s, 2 H), 1,61 (d, 3 H). LCMS-ES *m/z* 359 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC (Chiralpak IC 4.6 x 250 mm): 95% ee; Rt (menor) 10,4 minutos; Rt (mayor) 14,7 minutos; eluyente: Heptano 80%/IPA 20% con 0,2% DEA, 0,7 mL/min.

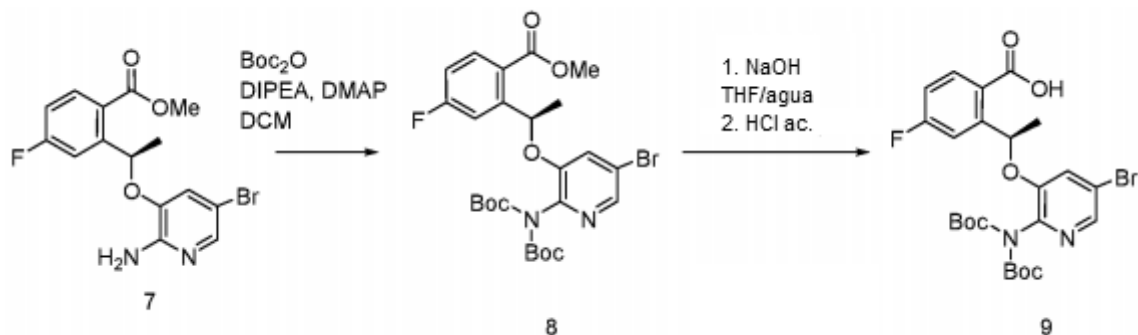
#### Etapa 4:

25 Se disolvió el **compuesto 5** (20 g, 57 mmol) en metanol (300 mL) y se trató secuencialmente con trietilamina (TEA) (15,4 mL, 113 mmol) y PdCl<sub>2</sub> (dppf) (1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaldio (II) (4,1 g, 5,7 mmol). Esta mezcla se calentó a 100 °C, durante 16 horas, bajo una atmósfera de monóxido de carbono de 100 psi. LCMS indicó el consumo de material de partida. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de CELITE®, y el filtrado se evaporó a un aceite de color marrón. El producto en bruto se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo al 50% al 75% en ciclohexano, proporcionando el **producto 6** puro como un sólido de color rojo ladrillo (13,0 g, 79% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,65 (d, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 4,75 (br s, 2 H), 6,32 (q, 1 H), 6,42 (dd, 1 H), 6,61 (dd, 1 H), 7,00 (ddd, 1 H), 7,28 (dd, 1 H), 7,60 (dd, 1 H), 8,03 (dd, 1 H). LCMS ES *m/z* 291 para [M + H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 5:

35 Se disolvió el **compuesto 6** (13,0 g, 45 mmol) en acetonitrilo (195 mL), y se enfrió a <10°C en un baño de agua helada. Se adicionó NBS (N-bromosuccinimida) (7,9 g, 45 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción enfriada como una solución en acetonitrilo (195 mL), controlando la temperatura interna para asegurar que no subiera por encima de 10 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante 15 minutos. La cromatografía en capa fina (TLC) (ciclohexano/acetato de etilo 1: 1) mostró el consumo de material de partida. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se redisolvió en acetato de etilo (400 mL) y se lavó con NaOH acuoso 2 M (2 x 300 mL) y solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% (300 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron para dar un aceite de color rojo (17,6 g). El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice, que se eluyó con 10% a 50% de acetato de etilo en ciclohexano, lo que dio el **compuesto 7** (12,0 g, 73% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,65 (d, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 4,74-4,81 (br s, 2 H), 6,33 (q, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 7,03 (ddd, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 8,06 (dd, 1 H). LCMS ES *m/z* 369/371 [M+H]<sup>+</sup>. Una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 100 mm, 5 micras) se eluyó con MeOH al 10% (DEA al 0,1%) en CO<sub>2</sub> a 120 bar. Una velocidad de flujo de 5,0 mL/min dio el isómero minoritario Rt 0,6 minutos y el isómero mayor Rt 0,8 minutos (99% de ee). Rotación óptica: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -92,4 grados (c = 1,5, MeOH).

Preparación del ácido (R) -metil 2- (1-((N, N-di-Boc-2-amino-5-bromopiridin-3-il) oxi) etil) -4-fluorobenzoico (9)

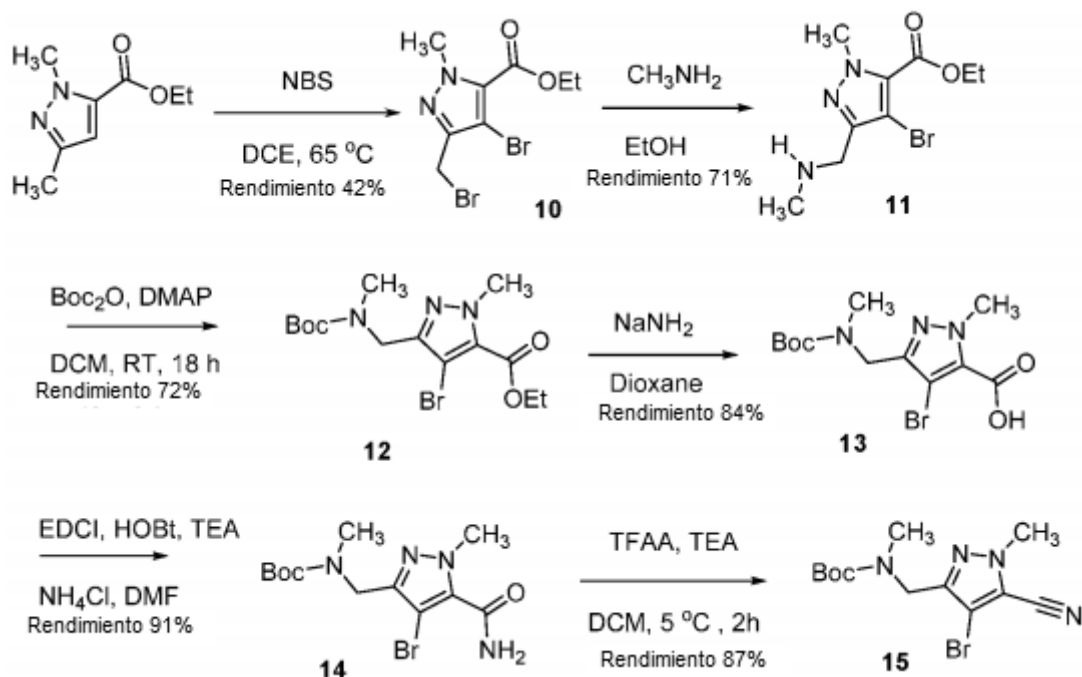
**Etapa 1:**

Se adicionó DIPEA (N, N-diisopropiletilamina) (2100 g, 16,28 mol) y DMAP (4-dimetilaminopiridina) (132 g, 1,08 mol) a una solución del **compuesto 7** (2000 g, 5,4 mol) en DCM seco (diclorometano) (32000 mL). A continuación, se  
 5 adicionó  $\text{Boc}_2\text{O}$  (di-tert-butil-dicarbonato) (3552 g, 16,28 mol) a la mezcla en porciones. La reacción se agitó a RT, durante la noche. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 5: 1) muestra que la reacción se completó, la mezcla se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (15 L) dos veces, luego se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar un producto en bruto que se purificó por columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc de 20: 1 a 10: 1) para dar el compuesto 8 (2300 g, 75 %) como un sólido de color blanco.

**Etapa 2:**

Se cargó el **compuesto 8** (50 g, 87,81 mmol, 100% en masa) en un matraz de fondo redondo (RBF) que contenía tetrahidrofurano (12,25 mol/L) en agua (5 mL/g, 3060 mmol, 12,25 mol/L) e hidróxido de sodio (1 mol/L) en agua (1,5 equiv., 131,7 mmol, 1 mol/L). La mezcla bifásica se agitó a RT, durante 14 horas. Se adicionó HCl 1N para ajustar el  
 15 pH a <2. El THF se eliminó después mediante destilación al vacío. El producto precipitado se recogió por filtración. La torta del filtro se enjuagó con agua, se secó y luego se secó en un horno a vacío hasta peso constante (48 h, 55 °C, 25 mbar). 48,3 g aislados, 99% de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  8,24 (1H, dd, 1H, J = 5,76 y 3,0 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 2,5 y 9,8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 2 Hz), 7,14-7,06 (1H, m), 6,50 (1H, q, J = 6,3 Hz), 1,67 (3H, d, J = 8,4 Hz), 1,48 (18H, s).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),  $\delta$  170,1, 169,2, 167,6, 165,1, 150,6, 149,2, 148,6, 141,4, 140,7, 135,2, 135,1, 124,2, 122,2, 122,1, 119,9, 115,4, 115,1, 113,4, 113,2, 100,0, 83,4, 73,3, 27,9, 23,9. LCMS ( $\text{M}^+ + 1$ ) 557,2, 555,3, 457,1, 455,1, 401, 0, 399,0.

Preparación de ((4-bromo-5-ciano-1-metil-1H-pirazol-3-il) metil) (N-metil) carbamato de tert-butilo (15)

**Etapas 1:**

- 5 Se disolvió 1,3-dimetilpirazol-5-carboxilato de etilo (5,0 g, 30 mmol) en 1,2-dicloroetano (200 mL), seguido de la adición de NBS (5,3 g, 30 mmol) y peróxido de dibenzoilo (727 mg, 3,0 mmol), en pequeñas porciones y se agitó a 85 °C, durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó a 400 mL con diclorometano y se lavó con agua (2 x 200 mL). La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó para dar el **compuesto 10** (4,1 g, 42% de rendimiento). TLC (EtOAc/ciclohexano; 1:10;  $\text{KMnO}_4$ ):  $R_f \sim 0,3$ .  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,47 (s, 2 H), 4,41 (q, 2 H), 4,15 (s, 3 H), 1,42 (t, 3 H). LCMS ES  $m/z$  324/326/328  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Etapas 2:**

- 10 Se disolvió el **compuesto 10** (3,0 g, 9,2 mmol) en solución de metilamina (solución al 33% en etanol, 70 mL), y se agitó a RT, durante 16 horas. La mezcla se evaporó para dar el **compuesto 11** (1,8 g, 71% de rendimiento).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,39 (q, 2 H), 4,14 (s, 3 H), 4,05 (s, 2 H), 2,62 (d, 3 H), 1,41 (t, 3 H). LCMS ES  $m/z$  276/278  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Etapas 3:**

- 15 Se disolvió el **compuesto 11** (1,8 g, 6,5 mmol) en diclorometano (20 mL), y la mezcla se enfrió a 0°C. Se adicionó gota a gota una solución de dicarbonato de di(tert-butilo) (1,75 g, 8 mmol) en diclorometano (17,5 mL). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó a 100 mL con diclorometano y se lavó con agua (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, y se evaporaron para dar el **compuesto 12** (1,8 g, 72% de rendimiento).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,48-4,44 (m, 2 H), 4,41 (q, 2 H), 4,12 (s, 3 H), 2,82-2,79 (m, 3 H), 1,47 (s, 9 H), 1,41 (t, 3 H). LCMS ES  $m/z$  376/378  $[\text{M}+\text{H}]^+$  y 276/278  $[\text{M}-\text{BOC}]^+$ .

**Etapas 4:**

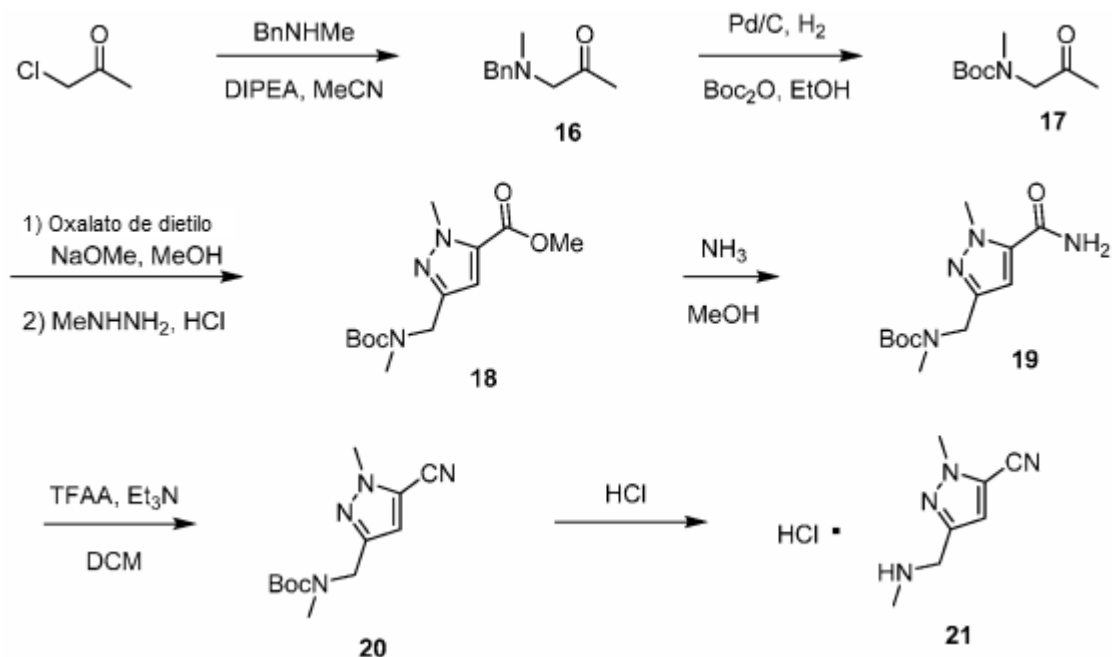
- 25 Se disolvió el **compuesto 12** (4 g, 11 mmol) en dioxano (43 mL). Se adicionó amida sódica (1 g, 27 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C, durante 24 h. Después de este tiempo, el solvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido de color blanco. El material se suspendió en EtOAc (100 mL) y se lavó con una solución de ácido cítrico al 5% (100 mL). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (100 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y el solvente se eliminó a vacío para dar el **compuesto 13** como una goma de color amarillo (3,1 g, 84% de rendimiento).  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4,27 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 2,70 (s, 3 H), 1,40 (s, 9 H). LCMS ES  $m/z$  348/350  $[\text{M}+\text{H}]^+$  y 248/250  $[\text{M}-\text{BOC}]^+$ .

**Etapa 5:**

Se disolvió el **compuesto 13** (3 g, 8,6 mmol) en DMF (43 mL, 0,2 M). Se adicionó HOBt (1,2 g, 8,6 mmol), seguido de cloruro de amonio (0,9 g, 17,2 mmol). Luego se adicionó EDCI (2,5 g, 13 mmol), seguido de TEA (2,4 mL, 17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, el solvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite de color amarillo (8,0 g). El residuo se disolvió en EtOAc (75 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (solución saturada, 70 mL) y luego con salmuera (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el solvente se eliminó a vacío para dar el **compuesto 14** como un aceite de color amarillo oscuro (2,7 g, 91% de rendimiento). Este material se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,74 (br s, 1 H), 5,95 (br s, 1 H), 4,49 (br s, 2 H), 4,16 (s, 3 H), 2,81 (br s, 3 H), 1,47 (s, 9 H). LCMS ES *m/z* 347/349 [M+H]<sup>+</sup> y 247/249 [M-BOC]<sup>+</sup>.

**Etapa 6:**

Se disolvió el **compuesto 14** (2,7 g, 7,9 mmol) en DCM (80 mL, 0,1 M). A continuación, se adicionó TEA (3,3 mL, 23,8 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a -5 °C. Se adicionó anhídrido trifluoroacético (2,2 mL, 15,8 mmol) en DCM (15 mL) gota a gota durante 30 minutos. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C, durante 1 h. Después de este tiempo, los solventes se eliminaron a presión reducida para dar un aceite de color amarillo oscuro. Este residuo se diluyó en DCM (100 mL), se lavó con ácido cítrico al 5%, NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y los solventes se eliminaron a vacío para dar un aceite de color amarillo oscuro (2,6 g). El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el **compuesto 15** como un aceite de color amarillo (2,3 g, 87% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,46 (br s, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 2,83 (br s, 3 H), 1,47 (s, 9 H). LCMS ES *m/z* 331/329 [M+H]<sup>+</sup> y 229/231 [M-BOC]<sup>+</sup> como el ion base.

Preparación de 1-metil-3-((metilamino) metil) -1H-pirazol-5-carbonitrilo (21)**Etapa 1:**

A N-bencilmetilamina (2,40 kg, 19,8 mol) y etilidisopropilamina (2,61 kg, 20,2 mol) en acetonitrilo (6 L) a 16 °C se le adicionó cloroacetona (1,96 kg, 21,2 mol) durante 60 min [temperatura exotérmica, temperatura mantenida <30 °C]. La mezcla se agitó a 22 °C, durante 18 horas y luego se concentró para dar un sólido oleoso. El residuo se trituró con MTBE (5 L) y luego se filtró a través de una almohadilla de CELITE® (600 g, superior) y sílice (1,5 kg, inferior), lavando con MTBE (8 L). El filtrado se evaporó para proporcionar el **compuesto 16** (3,35 kg, 18,9 mol, 95%) como un aceite de color marrón.

**Etapa 2:**

El **compuesto 16** (1,68 kg, 9,45 mol), Boc-anhídrido (2,1 kg, 9,6 mol) y 20% en peso de Pd/C (50% de H<sub>2</sub>O, 56 g) en etanol (5 L) se hidrogenaron en un autoclave de 11-L a 50 psi [exotermia a 40 °C con una camisa a 20 °C]. La atmósfera se saturó con dióxido de carbono durante la reacción y, por lo tanto, necesitaba ser venteada y desgasificada dos veces para asegurar una captación suficiente de hidrógeno y la finalización de la reacción. El

tiempo total de reacción fue ~1,5 horas. Se combinaron dos tandas (para un total de 18,9 moles) y se filtraron a través de una almohadilla de SOLKA-FLOC®, lavando con metanol. El filtrado se trató con DMAP (45 g, 0,37 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche para destruir el exceso de Boc-anhídrido. La mezcla se concentró después a sequedad, se disolvió en MTBE (6 L) y se filtró a través de una almohadilla de magnesol (1 kg), lavando con MTBE (4 L). El filtrado se evaporó para proporcionar el **compuesto 17** (3,68 kg, ~ 95% en peso, 18,7 mol, 99%) en forma de un aceite de color de color marrón anaranjado.

#### Etapa 3:

Al **compuesto 17** (3,25 kg, ~ 95% en peso, 16,5 mol) y oxalato de dietilo (4,71 kg, 32,2 mol) en metanol (12 L) a 15 °C se le adicionó 25% en peso de metóxido de sodio en metanol (6,94 kg, 32,1 mol) durante 25 minutos [temperatura mantenida <25 °C]. La mezcla se agitó a 20°C, durante 16 horas, luego se enfrió a -37°C y se adicionó ácido clorhídrico al 37% (3,1 kg, 31 mol) durante 5 minutos [temperatura mantenida <-10°C]. La mezcla se enfrió a -40 °C y se adicionó metilhidrazina (1,42 kg, 30,8 mol) durante 7 minutos [temperatura mantenida <-17 °C], la mezcla se calentó a 5 °C, durante 90 minutos, luego se volvió a enfriar a 0 °C y se inactivó mediante la adición de KH<sub>5</sub>O<sub>4</sub> 2,4 M (6,75 L, 16,2 mol) en una porción [exotermia a 27 °C]. La mezcla se diluyó con agua (25 L) y MTBE (15 L), y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (7 L) y las capas acuosas se volvieron a extraer secuencialmente con MTBE (8 L). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron y destilaron azeotrópicamente con tolueno (2 L) para proporcionar el compuesto en bruto 18. La cromatografía (20 kg de sílice, 10-40% de EtOAc en hexano) proporcionó el **compuesto 18** (3,4 kg, ~ 95% en peso, 11,4 mol, 69%) como un aceite de color naranja.

#### Etapa 4:

Se burbujeó amoníaco (3 kg, 167 mol) en metanol enfriado (24 L) [temperatura mantenida <18 °C]. Se adicionó una solución del **compuesto 18** (4,8 kg, ~ 95% en peso, 16,1 mol) en metanol (1,5 L) durante 30 minutos y la mezcla se agitó a 25 °C, durante 68 horas y luego a 30 °C, durante 24 horas. Se combinaron dos ensayos (de un total de 9,68 kg de ~ 95% en peso de la etapa3) y se concentraron a ~13 L de volumen. Se adicionó agua (30 L) lentamente durante 80 minutos, manteniendo la temperatura entre 30 y 40 °C. La suspensión espesa resultante se enfrió a 20°C, se filtró, se lavó con agua (12 L) y se secó sobre el filtro durante la noche. Los sólidos se trituraron en MTBE (8 L) y hexano (8 L) a 45°C y luego se volvieron a enfriar a 15°C, se filtraron, se lavaron con hexano (4 L) y se secaron al vacío para proporcionar el **compuesto 19** (7,95 kg, 29,6 mol, 90%) como un sólido de color blanco crema.

#### Etapa 5:

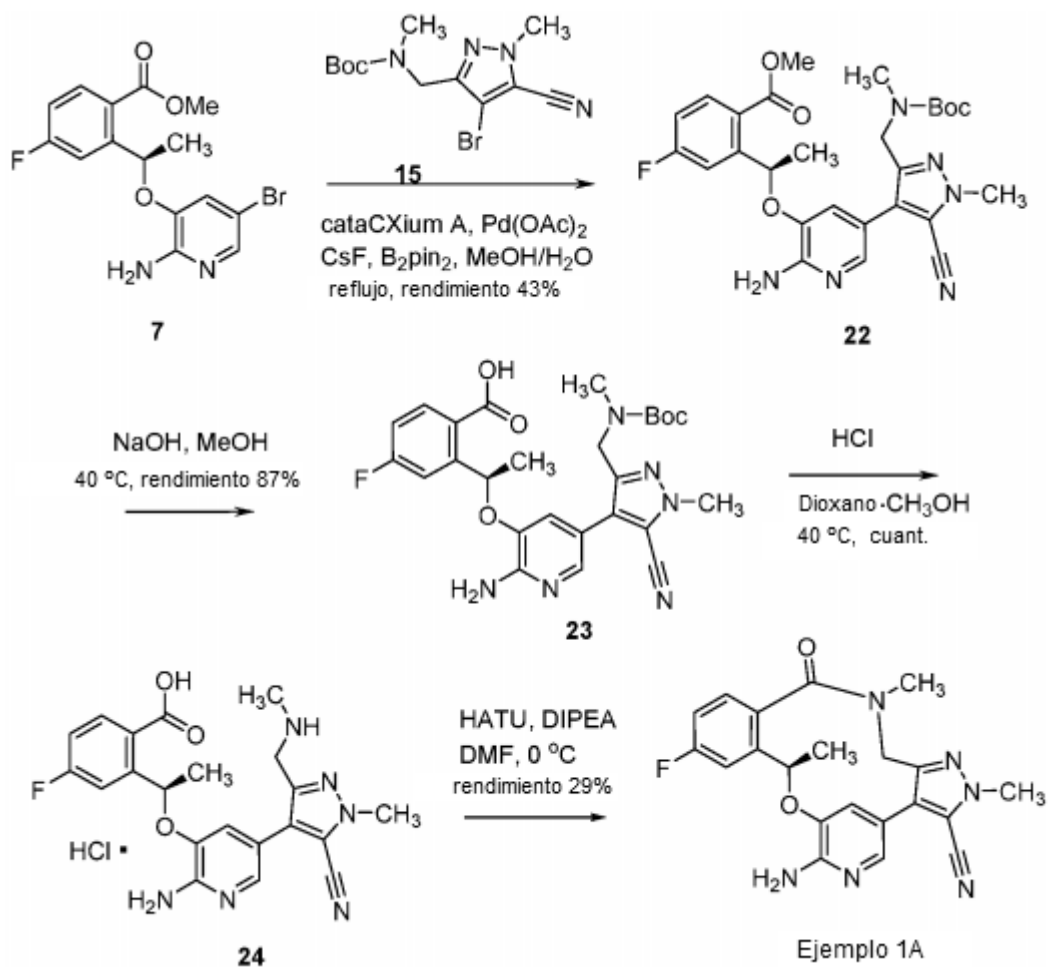
Al **compuesto 19** (7,0 kg, 26,1 mol) en DCM (30 L) a 0 °C se le adicionó trietilamina (5,85 kg, 57,8 mol). La mezcla se enfrió adicionalmente a -6°C y luego se adicionó anhídrido trifluoroacético (5,85 kg, 27,8 moles) durante 90 minutos [temperatura mantenida de 0 a 5°C]. El ensayo de TLC mostró que la reacción era incompleta. Se adicionaron trietilamina adicional (4,1 kg, 40,5 moles) y ácido trifluoroacético (4,1 kg, 19,5 moles) durante 2 horas hasta que la TLC mostró una reacción completa. La mezcla de reacción se inactivó en agua (40 L) [temperatura a 23 °C]. Las capas se separaron y la acuosa se reextrajo con DCM (8 L). Las capas orgánicas se lavaron secuencialmente con salmuera (7 L), se filtraron a través de una almohadilla de sílice (3 kg) y se eluyeron con DCM (10 L). El filtrado se evaporó y se sometió a cromatografía (9 kg de sílice, eluyente 10-30% de EtOAc en hexano). Las fracciones del producto se evaporaron y destilaron azeotrópicamente con IPA para proporcionar el **compuesto 20** (6,86 kg, ~ 94% en peso, 25,8 mol, 99%) como un aceite de color naranja.

#### Etapa 6:

Al **compuesto 20** (6,86 kg, ~ 94% en peso, 25,8 mol) en IPA (35 L) a 17 °C se le adicionó ácido clorhídrico al 37% (6,4 L, 77,4 mol). La mezcla se calentó a 35 °C, durante la noche, luego se concentró para dar un sólido húmedo y el agua residual se destiló azeotrópicamente con IPA adicional (8 L). El sólido húmedo resultante se trituró con MTBE (12 L) a 45°C, durante 30 minutos, luego se enfrió a 20 °C y se filtró, lavando con MTBE (5 L). Los sólidos se secaron a vacío a 45 °C para proporcionar el **compuesto 21** (4,52 kg, 24,2 mol, 94%) como un sólido de color blanco. La <sup>1</sup>H-RMN fue consistente con el producto deseado; pf 203-205 °C; HPLC 99,3%. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7,12 (1H, s), 4,28 (2H, s), 4,09 (3H, s), 2,77 (3H, s). <sup>13</sup>C RMN (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz) δ 144,5, 177,8, 114,9, 110,9, 45,9, 39,0, 33,2. LCMS (M++1) 151.1, 138.0, 120.0.

#### Ejemplo comparativo 1A

Preparación del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacilo-tetradecina-3-carbonitrilo (amorfo)

**Etapas 1:**

Se mezclaron acetato de paladio (II) (53 mg, 0,24 mmol) y cataCXium® A (180 mg, 0,5 mmol) en tolueno (1,5 mL, se desgasificó) y se adicionó la solución resultante mediante una pipeta a una solución agitada del **compuesto 7** (0,9 g, 2,4 mmol), **compuesto 15** (1,0 g, 3,0 mmol) bis-pinacolato diboro (0,9 g, 3,6 mmol) y CsF (1,9 g, 12,6 mmol) en MeOH/H<sub>2</sub>O (9:1, 12 mL, desgasificado) a 60 °C. La mezcla resultante se agitó luego a reflujo durante 3 horas. Se adicionó una porción adicional de acetato de paladio (II) (26 mg, 0,12 mmol) y cataCXium® A (90 mg, 0,25 mmol) en tolueno (1,5 mL, desgasificado), y la mezcla de reacción de color amarillo se agitó a 60°C. durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (150 mL) y se filtró a través de CELITE®. El filtrado se lavó con agua (100 mL) y luego con salmuera (100 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice, que se eluyó con EtOAc/ciclohexano 1: 1, para dar el **compuesto 22** como un aceite de color amarillo (570 mg, 43% de rendimiento). TLC (R<sub>f</sub> = 0,40, EtOAc/ciclohexano 1: 1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (m, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,27 (dd, 1 H, J = 9,9, 2,7 Hz), 7,01 (m, 1 H), 6,68 (m, 1 H), 6,40 (m, 1 H), 4,90 (br s, 2 H), 4,20-4,30 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 2,55-2,85 (m, 3 H), 1,68 (d, 3 H, J = 6,6 Hz), 1,24 (s, 9 H). LCMS ES *m/z* 539 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapas 2:**

A una solución del **compuesto 22** (69% de pureza, 0,95 g, asumida 1,05 mmol) en MeOH (20 mL) se le adicionó una solución de NaOH (1,0 g, 25 mmol) en agua (2 mL). La mezcla se agitó a 40 °C, durante 3,5 horas. La reacción se diluyó con agua (80 mL), se concentró en 20 mL para eliminar MeOH en el evaporador rotatorio, y se lavó con MTBE (100 mL). La capa acuosa se acidificó luego cuidadosamente con HCl 1 M a HCl a aprox. pH 2 (papel de pH). Se adicionó cloruro de sodio (15 g) a la mezcla y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó para dar el **compuesto 23** como un sólido de color amarillo pálido (480 mg, 87% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,05 (m, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,37 (dd, 1 H, J = 10,4, 2,8 Hz), 7,10 (dt, 1 H, J = 8,5, 2,4 Hz), 6,50-6,60 (m, 2 H), 4,05 -4,30 (m, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 2,60-2,80 (m, 3 H), 1,72 (d, 3 H, J = 6,5 Hz). LCMS ES *m/z* 525 [M+H]<sup>+</sup>.



**Etapa 3:**

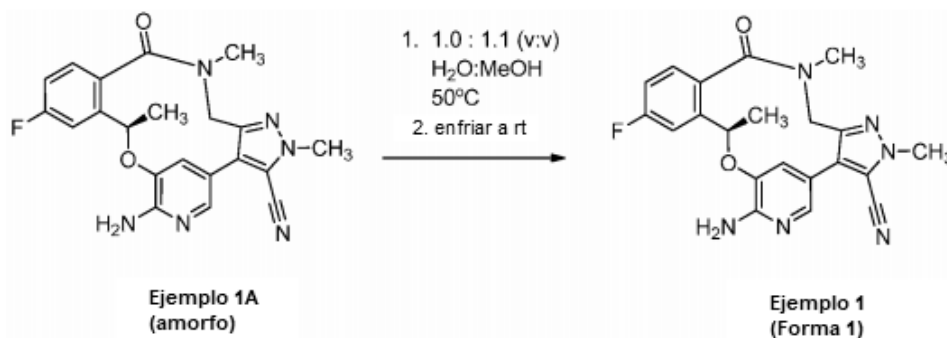
Se adicionó una solución de HCl en dioxano (4 M, 6,0 mL) a una solución del **compuesto 23** (480 mg, 0,91 mmol) en MeOH (metanol) (6 mL) y la reacción se agitó a 40 °C, durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró después a sequedad a presión reducida. El residuo se recogió en MeOH (50 mL) y se adicionó acetonitrilo (100 mL) y la mezcla se evaporó luego nuevamente a sequedad, para dar el **compuesto 24** como un sólido de color blanco crema (400 mg, 87% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,07 (dd, 1 H, *J* = 8,9, 5,9 Hz), 7,51 (d, 1 H, *J* = 1,7 Hz), 7,42 (dd, 1 H, *J* = 9,8, 2,6 Hz), 7,23 (d, 1 H, *J* = 1,6 Hz), 7,16 (dt, 1 H, *J* = 8,5, 2,7 Hz), 6,73 (dd, 1 H, *J* = 11,9, 6,9 Hz), 4,22 (d, 1 H, *J* = 14,7 Hz), 4,14 (d, 1 H, *J* = 14,7 Hz), 4,07 (s, 3 H), 2,75 (s, 3 H), 1,75 (d, 3 H, *J* = 5,5 Hz). LCMS ES *m/z* 425 [M+H]<sup>+</sup>.

**Etapa 4:**

Se adicionó una solución del **compuesto 24** (400 mg, asumido 0,91 mmol) como la sal de HCl y DIPEA (diisopropiletilamina) (1,17 g, 9,1 mmol) en DMF (dimetilformamida) (5,0 mL) y THF (0,5 mL) a una solución de HATU (2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio hexafluorofosfato de metanaminio) (482 mg, 1,27 mmol) en DMF (10,0 mL) a 0 °C más de 30 minutos. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a 0°C, durante 30 minutos adicionales. Se adicionó agua (70 mL) y la mezcla se extrajo en EtOAc (2 x 60 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2 x 100 mL), salmuera (100 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, que se eluyó con EtOAc al 70%/ciclohexano dando 205 mg de un residuo de color amarillo pálido (semisólido). Los sólidos se disolvieron en MTBE (7 mL) y se adicionó ciclohexano (20 mL) lentamente con buena agitación para precipitar el producto. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se filtró, y el **Ejemplo 1A** se recogió como un sólido de color blanco amorfo (110 mg, 29% de rendimiento). TLC (*R<sub>f</sub>* = 0,40, 70% de EtOAc en ciclohexano). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (d, 1 H, *J* = 2,0 Hz), 7,30 (dd, 1 H, *J* = 9,6, 2,4 Hz), 7,21 (dd, 1 H, *J* = 8,4, 5,6 Hz), 6,99 (dt, 1 H, *J* = 8,0, 2,8 Hz), 6,86 (d, 1 H, *J* = 1,2 Hz), 5,75-5,71 (m, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 4,45 (d, 1 H, *J* = 14,4 Hz), 4,35 (d, 1 H, *J* = 14,4 Hz), 4,07 (s, 3 H), 3,13 (s, 3 H), 1,79 (d, 3 H, *J* = 6,4Hz). LCMS ES *m/z* 407 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 1**

Preparación de hidrato cristalino del (10*R*)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2*H*-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxa-diazaciclo-tetradecina-3-carbonitrilo (Forma 1)



La base libre amorfa del (10*R*)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2*H*-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxa-diazaciclo-tetradecina-3-carbonitrilo, preparada como se describe en el ejemplo 1A (y el ejemplo 2 de la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2013/0252961), se disolvió en 1,0 : 1,1 (v: v) H<sub>2</sub>O: MeOH a una concentración de 22 mg/mL a 50 °C, luego se deja enfriar a temperatura ambiente. Esta suspensión se granuló durante aproximadamente 72 horas. Los sólidos se aislaron por filtración y se secaron al vacío durante la noche a 60 °C para producir la forma 1 hidrato cristalino del (10*R*)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2*H*-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaciotetradecina-3-carbonitrilo.

Caracterización de la forma 1 hidrato cristalinoDatos PXRD

La figura 1 muestra los datos de PXRD para la forma 1 hidrato cristalino de la base libre del (10*R*)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2*H*-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benz-oxadiazaciotetradecina-3-carbonitrilo, recogida según el procedimiento general 1.

Una lista de picos PXRD en los ángulos de difracción 2-Theta ( $^{\circ}2\theta$ )  $\pm 0,2^{\circ}2\theta$  y sus intensidades relativas se proporciona en la tabla 1. Los picos característicos de PXRD que distinguen la forma 1 hidrato cristalino de los excipientes estándar se proporcionan en Tabla 2  $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ .

Tabla 1: Lista de picos de PXRD para la forma 1 hidrato cristalino (2-Theta  $^{\circ}$ )

Ángulo	% de intensidad
$^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$	%
6.7	15
8.4	47
8.9	71
10.4	100
12.3	16
14.3	15
17.9	11
18.3	21
19.9	16
20.9	17
23.5	12
28.6	13

5

Tabla 2: Lista de picos únicos PXRD para la forma 1 hidrato cristalino (2-Theta  $^{\circ}$ )

Ángulo	% de intensidad
$^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$	%
8,4	47
8,9	71
10,4	100

#### Datos de FT-Raman

10 La figura 4 muestra el patrón de FT-Raman de la forma 1 cristalina del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benz-oxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo, recogido según el procedimiento general 2.

15 Se proporciona una lista de picos FT-Raman ( $\text{cm}^{-1}$ ) e intensidades cualitativas en la tabla 3 en  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$ . Los picos característicos de los picos FT-Raman ( $\text{cm}^{-1}$ ) que distinguen a la forma 1 cristalina de los excipientes estándar se proporcionan en la tabla 4 en  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{cm}^{-1}$ . Las intensidades de pico normalizadas se indican de la siguiente manera: W = débil; M = medio; S = fuerte

Tabla 3: Lista de picos FT Raman para la forma 1 hidrato cristalino (cm<sup>-1</sup>)

Número de onda cm <sup>-1</sup> ± 2 cm <sup>-1</sup>	Intensidad pico normalizada
119	S
255	M
277	W
287	W
307	M
322	M
380	W
410	W
422	W
443	W
459	W
477	W
490	W
540	W
559	W
571	W
589	W
623	W
638	W
661	W
692	W
703	W
732	M
777	W
805	W
860	W
888	W
906	W
937	W
948	W
972	W
1070	W
1142	W
1203	W
1218	W
1236	W
1261	W
1301	M

(continuación)

Número de onda $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$	Intensidad pico normalizada
1332	W
1353	W
1367	M
1420	M
1443	M
1554	S
1624	M
2228	M
2945	W
2995	W
3063	W
3335	W

Tabla 4: Lista única de pico FT Raman para la forma 1 hidrato cristalino ( $\text{cm}^{-1}$ )

Número de onda $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$	Intensidad máxima normalizada
703	W
777	W
805	W
1554	S
2228	M
3063	W

## 5 Datos de RMNss

La figura 7 muestra el espectro de CPMAS de carbono de la forma 1 cristalina del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo, que se recogió según el procedimiento general 3. Los cambios químicos se expresan en partes por millón (ppm) y se hace referencia a una muestra externa de adamantano en fase sólida a 29,5 ppm.

- 10 En la tabla 5 se proporciona una lista de desplazamientos químicos RMNss  $^{13}\text{C}$  (ppm) para la forma 1 cristalina en ppm  $\pm 0,2$  ppm. Los cambios químicos RMNss  $^{13}\text{C}$  característicos (ppm) que distinguen la forma 1 cristalina de los excipientes estándar se proporcionan en la tabla 6 en ppm  $\pm 0,2$  ppm.

Tabla 5: Desplazamientos químicos RMNss  $^{13}\text{C}$  para la forma 1 hidrato cristalino (ppm)

$^{13}\text{C}$ Desplazamientos químicos [ppm $\pm 0,2$ ppm]
22,1
23,8
24,4
25,1
29,9
31,3

(continuación)

<sup>13</sup> C Desplazamientos químicos [ppm ± 0,2 ppm]
32,0
37,9
47,3
48,4
72,3
111,2
113,6
115,5
117,7
119,4
126,0
128,4
130,2
131,4
132,4
133,6
135,1
136,2
138,0
138,7
141,8
143,1
144,1
150,6
162,8
163,9
164,5
169,6

**Tabla 6: Desplazamientos químicos RMNss <sup>13</sup>C únicos para la forma 1 hidrato cristalino (ppm)**

<sup>13</sup> C Desplazamientos químicos [ppm ± 0,2 ppm]
47,3
113,6
133,6

- 5 La figura 10 muestra el espectro de flúor MAS (RMNss) de la forma 1 cristalina del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo-[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo recogido según el procedimiento general 3. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) y se hace referencia a una muestra externa de ácido trifluoroacético (50% v/v en H<sub>2</sub>O) a -76,54 ppm.

El desplazamiento químico RMNss  $^{19}\text{F}$  (ppm) para la forma 1 cristalina se proporciona en la tabla 7 en ppm  $\pm 0,2$  ppm. Los cambios químicos característicos de RMNss  $^{19}\text{F}$  (ppm) que distinguen a la forma 1 cristalina de los excipientes estándar se proporcionan en la tabla 8 en ppm  $\pm 0,2$  ppm.

**Tabla 7: Desplazamientos químicos RMNss  $^{19}\text{F}$  para la forma 1 hidrato cristalino (ppm)**

Desplazamientos químicos $^{19}\text{F}$ [ppm $\pm 0,2$ ppm]
-122,5
-116,4
-109,2
-107,2
-103,1

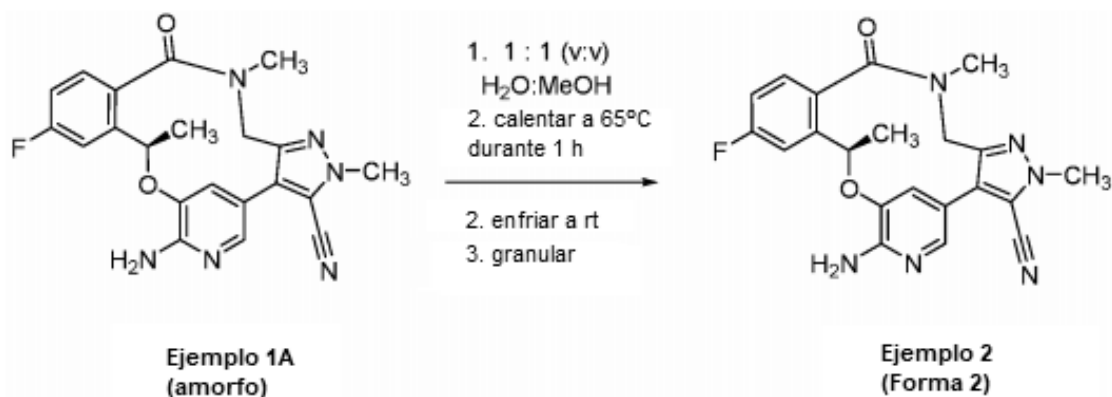
5

**Tabla 8: Desplazamientos químicos únicos de RMNss  $^{19}\text{F}$  para la forma 1 hidrato cristalino (ppm)**

Desplazamientos químicos $^{19}\text{F}$ [ppm $\pm 0,2$ ppm]
-116,4
-109,2

### Ejemplo 2

10 Preparación del hidrato cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxa-diazaciclo-tetradecina-3-carbonitrilo (Forma 2)



15 La base libre amorfa del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxa-diazaciclo-tetradecina-3-carbonitrilo preparada como se describe en el ejemplo 1A, se disolvió en 1: 1 (v: v) H<sub>2</sub>O: MeOH a una concentración de 25 mg/mL, se calentó a 65°C, durante 1 hora, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, dando como resultado una suspensión después de 2 horas con agitación suave. Esta suspensión se granuló durante aproximadamente 72 horas. Los sólidos se aislaron por filtración y se secaron al vacío a temperatura ambiente durante 4 horas para producir la forma 2 hidrato cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacictetradecina-3-carbonitrilo. El material cristalino se aisló como un hidrato que contiene una cantidad no estequiométrica de metanol.

20

Caracterización de la forma 2 hidrato cristalino

Datos de PXRD

25 La figura 2 muestra los datos de PXRD para la forma 2 hidrato cristalino de la base libre del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxa-diazaciclo-tetradecina-3-carbonitrilo, recogida según el procedimiento general 1.

Una lista de picos de PXRD a los ángulos de difracción 2-Theta °  $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$  y sus intensidades relativas se proporciona en la tabla 9. Los picos característicos de PXRD que distinguen la forma 1 hidrato cristalino de los excipientes estándar se proporcionan en Tabla 11 °  $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ .

**Tabla 9: Lista de picos de PXRD para la forma 2 hidrato cristalino (2-Theta °)**

Ángulo	% de intensidad
° $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	%
5,1	27
5,6	43
6,2	15
7,6	100
9,5	63
10,2	73
11,5	15
11,7	28
12,4	18
12,6	18
13,6	66
13,9	27
15,4	17
15,6	12
16,9	20
17,1	36
17,7	20
18,6	35
18,8	35
19,3	18
19,8	14
20,6	10
21,3	47
22,8	43
23,6	20
23,9	23
24,7	13
24,9	19
25,2	11
29,0	19

5

**Tabla 10: Lista de picos PXRD únicos para la forma 2 hidrato cristalino (2-Theta °)**

Ángulo	% de intensidad
° $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	%

(continuación)

Ángulo	% de intensidad
5,6	43
7,6	100
9,5	63
10,2	73
13,6	66

Datos de FT-Raman

5 La figura 5 muestra el patrón de FT-Raman de la forma 2 cristalina (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benz-oxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo, recogido según el procedimiento general 2.

Se proporciona una lista de picos FT-Raman ( $\text{cm}^{-1}$ ) e intensidades cualitativas en la tabla 11 en  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ . Los picos característicos de picos FT-Raman ( $\text{cm}^{-1}$ ) que distinguen a la forma 2 cristalina de los excipientes estándar se proporcionan en la tabla 12 en  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ . Las intensidades de pico normalizadas se indican de la siguiente manera: W = débil; M = medio; S = fuerte

10

**Tabla 11: Lista de picos FT Raman para la forma 2 hidrato cristalino ( $\text{cm}^{-1}$ )**

Número de onda $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$	Intensidad de pico normalizada
120	S
142	M
219	W
240	W
253	M
278	W
287	W
309	M
321	M
366	W
378	W
410	W
422	W
444	W
457	W
474	W
491	W
537	W
560	W
572	W
589	W
600	W
624	W
637	W



(continuación)

Número de onda $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$	Intensidad de pico normalizada
661	W
692	W
705	W
731	W
764	W
777	W
804	W
859	W
887	W
906	W
936	W
948	W
973	W
1052	W
1141	W
1157	W
1203	W
1218	W
1235	W
1259	W
1299	M
1331	W
1354	W
1368	M
1419	M
1443	M
1493	W
1553	S
1611	M
1623	S
2229	M
2926	W
2944	M
2991	W
3004	W
3061	W
3215	W
3325	W

**Tabla 12: Lista exclusiva de picos FT Raman para la forma 2 hidrato cristalino (cm<sup>-1</sup>)**

Número de onda cm <sup>-1</sup> ± 2 cm <sup>-1</sup>	Intensidad máxima normalizada
705	W
731	W
777	W
804	W
1611	M
2229	M
3061	W

Datos de RMN-ss

5 La figura 8 muestra el espectro de CPMAS de carbono de la forma 2 cristalina del ((10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(meteno)pirazolo-[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo, que se recogió de acuerdo con el procedimiento general 3. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) y están referenciados a muestras externas de adamantano en fase sólida a 29,5 ppm.

10 En la tabla 13 se proporciona una lista de desplazamientos químicos RMNss <sup>13</sup>C (ppm) para la forma 2 cristalina en ppm ± 0,2 ppm. Los cambios químicos RMNss <sup>13</sup>C característicos (ppm) que distinguen a la forma 2 cristalina de los excipientes estándar se proporcionan en la tabla 14 en ppm ± 0,2 ppm.

**Tabla 13: Desplazamientos químicos RMNss <sup>13</sup>C para la forma 2 hidrato cristalino (ppm)**

<sup>13</sup> C Desplazamientos químicos [ppm ± 0,2 ppm]
22,7
24,2
24,6
26,2
30,2
31,1
32,4
32,9
36,3
37,0
38,6
39,4
45,9
47,9
48,3
71,7
72,6
110,9
112,6
114,1

(continuación)

<sup>13</sup> C Desplazamientos químicos [ppm ± 0,2 ppm]
114,6
117,2
118,0
118,9
125,4
126,1
126,7
128,3
129,9
131,0
133,0
134,4
135,2
136,8
138,8
139,5
141,6
142,4
143,0
143,8
144,9
145,5
150,4
162,6
163,8
165,8
168,2
169,7

Tabla 14: Desplazamientos químicos RMNss <sup>13</sup>C únicos para la forma 2 hidrato cristalino (ppm)

<sup>13</sup> C Desplazamientos químicos [ppm ± 0,2 ppm]
48,3
118,9
168,2

- 5 La figura 11 muestra el espectro de flúor MAS (RMNss) de la forma 2 cristalina del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo-[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo, recogido según el procedimiento general 3. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) y se hace referencia a una muestra externa de ácido trifluoroacético (50% v/v en H<sub>2</sub>O) a -76,54 ppm.

El desplazamiento químico RMNss  $^{19}\text{F}$  (ppm) para la forma 2 cristalina se proporciona en la tabla 15 en ppm  $\pm 0,2$  ppm. Los cambios químicos característicos de RMNss  $^{19}\text{F}$  (ppm) que distinguen la forma 2 cristalina de los excipientes estándar se proporcionan en la tabla 16 en ppm  $\pm 0,2$  ppm.

**Tabla 15: Desplazamientos químicos de RMNss  $^{19}\text{F}$  para la forma 2 hidrato cristalino (ppm)**

Desplazamientos químicos $^{19}\text{F}$ [ppm $\pm 0,2$ ppm]
-112,4
-110,0
-108,3

5

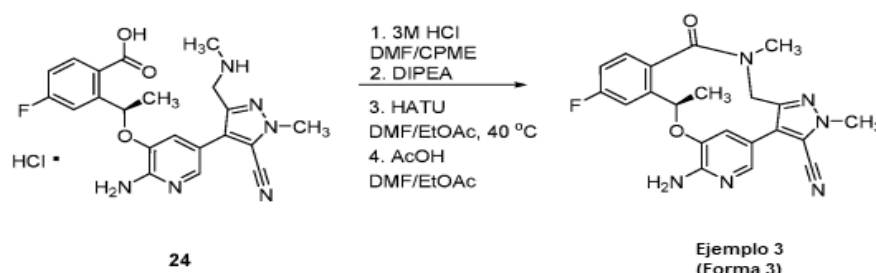
**Tabla 16: Desplazamientos químicos únicos de RMNss  $^{19}\text{F}$  para la forma 2 hidrato cristalino (ppm)**

Desplazamientos químicos $^{19}\text{F}$ [ppm $\pm 0,2$ ppm]
-108,3

### Ejemplo 3

Preparación del solvato cristalino del ácido acético del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxa-diazacicotetradecina-3-carbonitrilo (Forma 3)

10



15

20

Una solución de clorhidrato de ácido (R)-2-(1-((2-amino-5-(5-ciano-1-metil-3-((metilamino)-metil)-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)oxi)etil)-4-fluorobenzoico (**compuesto 24**) (10 g, 21,6 mmol), preparado como se describe en la etapa 3 del ejemplo 1A, en dimetilformamida (50 mL) se trató con solución de HCl 3 M en ciclopentil metil éter (CPME) (8,65 mL, 25,95 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se adicionó diisopropiletilamina (11,31 mL, 64,8 mmol). La mezcla resultante se transfirió luego lentamente (durante un período de 12-16 horas) a otro matraz que contenía HATU (12,33 g, 32,4 mmol) en una mezcla de solventes de DMF (50 mL) y EtOAc (50 mL) a 40°C. Se adicionó agua (200 mL), seguido de la adición de una solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1 M (50 mL). Después de separar las capas, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL). La fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1 M (50 mL) y solución acuosa saturada de NaCl (50 mL). La solución orgánica se concentró luego a presión reducida hasta aproximadamente 100 mL en volumen y confirmó el contenido de agua al 0,1% o menos usando técnicas estándar. La mezcla resultante se filtró para obtener una solución libre de partículas. El filtrado se concentró adicionalmente a presión reducida hasta aproximadamente 30 mL en volumen.

25

30

Se adicionó ácido acético (1,95 g, 32,4 mmol), la mezcla resultante se agitó durante 3 h. El producto se recogió por filtración y la torta del filtro se enjuagó con n-heptano. Después de secar (40°C, 50 mm de Hg) a peso constante, el producto del **Ejemplo 3** se aisló como un sólido cristalino de color blanco crema (4,35 g, 43% de rendimiento). El material cristalino se aisló como un solvato de ácido acético que contiene aproximadamente 1 molécula de ácido acético por una molécula del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo según se determina por espectroscopia de RMN en solución.

Caracterización de la forma 3 del solvato cristalino del ácido acético

Datos de PXRD

La figura 3 muestra los datos de PXRD para la forma 3 cristalina del (10*R*)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2*H*-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaciotetradecina-3-carbonitrilo (base libre), recogido según el procedimiento general 1.

5 Una lista de picos de PXRD en los ángulos de difracción  $2\text{-}\theta \pm 0,2 \text{ } ^\circ 2\theta$  y sus intensidades relativas se proporciona en la tabla 17. Los picos característicos de PXRD que distinguen a la forma 3 cristalina de los excipientes estándar se proporcionan en la tabla 18  $2\theta \pm 0,2 \text{ } ^\circ 2\theta$ .

**Tabla 17: Lista de picos de PXRD para la forma 3 solvato del ácido acético cristalino (2-Theta °)**

Ángulo	% de intensidad
$^\circ 2\theta \pm 0,2 \text{ } ^\circ 2\theta$	%
10,5	17
11,4	20
12,9	53
14,5	30
15,3	17
17,2	15
17,9	36
18,3	17
20,0	16
21,1	32
22,5	37
23,1	100
23,4	14
23,8	13
25,9	52
26,2	15
27,0	18
27,2	16
29,3	13
30,2	15
30,3	12

**Tabla 18: Picos únicos de PXRD para la forma 3 solvato del ácido acético cristalino (2-Theta °)**

Ángulo	% de intensidad
$^\circ 2\theta \pm 0,2 \text{ } ^\circ 2\theta$	%
10,5	17
11,4	20
12,9	53
14,5	30
15,3	17

Datos de FT-Raman

La figura 6 muestra el patrón de FT-Raman de la forma 3 cristalina del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazaciotetradecina-3-carbonitrilo, recogido según el procedimiento general 2.

- 5 En la tabla 19 se proporciona una lista de picos FT-Raman ( $\text{cm}^{-1}$ ) y de intensidades cualitativas en  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ . Los picos característicos de picos FT-Raman ( $\text{cm}^{-1}$ ) que distinguen la forma 3 cristalina de los excipientes estándar se proporcionan en la tabla 20 en  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ . En la tabla 21 se proporciona una lista de los picos FT-Raman únicos y altamente característicos ( $\text{cm}^{-1}$ ) que distinguen a la forma 3 cristalina en  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ . Las intensidades de pico normalizadas se indican de la siguiente manera: W = débil; M = medio; S = fuerte

**Tabla 19: Lista de picos FT Raman para la forma 3 solvato del ácido acético cristalino ( $\text{cm}^{-1}$ )**

Número de onda $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$	Intensidad de pico normalizada
113	M
130	M
158	M
185	W
198	W
253	W
262	W
290	W
310	W
321	W
362	W
383	W
420	W
442	W
450	W
478	W
492	W
560	W
574	W
594	W
622	W
632	W
646	W
668	W
695	W
708	W
733	W
763	W
774	W
809	W
862	W
888	W
910	W

(continuación)

Número de onda $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$	Intensidad de pico normalizada
950	W
977	W
1046	W
1071	W
1087	W
1142	W
1157	W
1211	W
1249	W
1265	W
1305	W
1325	M
1345	W
1351	W
1369	M
1395	W
1423	M
1444	M
1511	W
1552	S
1573	W
1587	W
1613	M
1643	M
2181	W
2234	S
2923	W
2942	W
2994	W
3011	W
3055	W
3194	W

Tabla 20: Lista única de picos FT Raman para la forma 3 de solvato de ácido acético cristalino ( $\text{cm}^{-1}$ )

Número de onda $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$	Intensidad máxima normalizada
3055	W
2234	S
1613	M
1643	M

(continuación)

Número de onda $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$	Intensidad máxima normalizada
1552	S
1573	W
733	W
774	W
809	W

**Tabla 21: Lista de picos FT-Raman muy característica & única para la forma 3 de solvato de ácido acético cristalino ( $\text{cm}^{-1}$ )**

Número de onda $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$	Intensidad máxima normalizada
2234	S
1613	M
1643	M
1552	S

5

#### Datos de RMN-ss

La figura 9 muestra el espectro de CPMAS de carbono de la forma 3 cristalina del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(meteno)pirazolo-[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo, que se recogió de acuerdo con el procedimiento general 3. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) y se hace referencia a una muestra externa de adamantano en fase sólida a 29,5 ppm.

10

En la tabla 22 se proporciona una lista de desplazamientos químicos de RMNss  $^{13}\text{C}$  (ppm) para la forma 3 cristalina en  $\text{ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ . Los cambios químicos RMNss  $^{13}\text{C}$  característicos (ppm) que distinguen la forma 3 cristalina de los excipientes estándar se proporcionan en la tabla 23 en  $\text{ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

**Tabla 22: Desplazamientos químicos RMNss  $^{13}\text{C}$  para la forma 3 solvato del ácido acético cristalino (ppm)**

$^{13}\text{C}$ Desplazamientos químicos [ppm $\pm 0,2 \text{ ppm}$ ]
21,1
22,8
33,0
37,4
49,9
73,1
110,9
111,7
115,2
115,9
117,0
126,3
128,6
131,1
131,8
140,7



(continuación)

<b><sup>13</sup>C Desplazamientos químicos [ppm ± 0,2 ppm]</b>
142,9
144,1
151,3
163,8
165,9
170,3
175,0

**Tabla 23: Desplazamientos químicos RMNss <sup>13</sup>C únicos para la forma 3 de solvato de ácido acético cristalino (ppm)**

<b><sup>13</sup>C Desplazamientos químicos [ppm ± 0,2 ppm]</b>
22,8
140,7
170,3

5

La figura 12 muestra el espectro de flúor MAS (RMNss) de la forma 3 cristalina del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo-[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo, recogido según el procedimiento general 3. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) y se hace referencia a una muestra externa de ácido trifluoroacético (50% v/v en H<sub>2</sub>O) a -76,54 ppm.

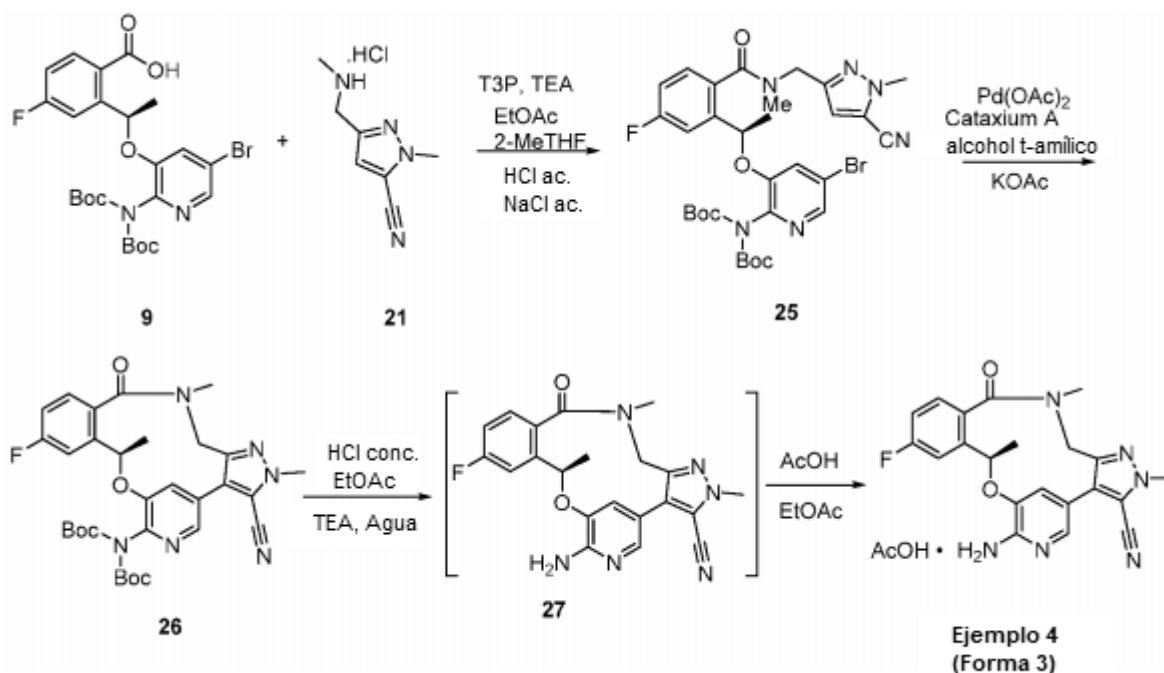
10 El cambio químico RMNss <sup>19</sup>F (ppm) para la forma 3 cristalina se proporciona en la tabla 24 en ppm ± 0,2 ppm. Este pico distingue a la forma 3 cristalina de los excipientes estándar.

**Tabla 24: Desplazamientos químicos RMNss <sup>19</sup>F únicos para la forma 3 de solvato de ácido acético cristalino (ppm),**

<b>Desplazamientos químicos <sup>19</sup>F [ppm ± 0,2 ppm]</b>
-107,2

15 **Ejemplo 4**

Preparación alternativa del solvato cristalino del ácido acético del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo (Forma 3)



### Etapa 1

A un recipiente de reacción bajo  $\text{N}_2$  se les cargó el **compuesto 9** (9.97 kg, 17.95 mol), **compuesto 21** (3.52 kg, 18.85 mol) y 2-miltetrahidrofurano (97 L). Se adicionó trietilamina (7.45 kg, 73.6 moles) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de  $35^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se mantuvo durante 30 min y el anhídrido n-propilfosfónico (T3P), solución al 50% en acetato de etilo (22,85 kg, 35,9 mol) se cargó lentamente, manteniendo la temperatura interna por debajo de  $25^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se mantuvo a  $20^\circ\text{C}$ , durante al menos 2 h hasta que la reacción se consideró completa. Se adicionaron acetato de etilo (35 L) y agua (66 L) seguido de solución de ácido clorhídrico 0,5 N (80 L). La capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se lavó con solución de salmuera (80 L). La capa orgánica se concentró y el solvente se intercambió con 2-metil-2-butanol (80 L) dando la solución del **compuesto 25** (23% p/p) en 2-metil-2-butanol. Esta solución se transfirió a la siguiente etapa directamente en tres lotes, asumiendo 12.00 kg (100% de rendimiento) de esta etapa.

### Etapa 2:

Se combinó 2-metil-2-butanol (100 L) con acetato de potasio (1,8 kg, 18,34 mol), acetato de paladio (II) (0,10 kg, 0,46 mol) y agua (0,10 kg, 5,73 mol). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno. Se adicionó di (1-adamantil) n-butilfosfina (0,23 kg, 0,43 mol). Se adicionó una cantidad del 20% del **compuesto 25** (3,97 kg de activa o 17,3 mL de solución de la etapa 1 en 2-metil-2-butanol), y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 2 h. La solución restante del **compuesto 25** en 2-metil-2-butanol se adicionó posteriormente a la reacción durante un período de 5 h. La mezcla resultante se calentó hasta que la reacción se consideró completa (por lo general 16-20 h). Esta etapa de reacción se procesó en tres lotes, y el aislamiento se realizó en un solo lote. De este modo, los tres lotes combinados se filtraron a través de CELITE® para eliminar los materiales insolubles. El filtrado se concentró a un volumen bajo (aproximadamente 20 L). Se adicionó acetonitrilo (60 L). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2-4 h, luego se enfrió a RT para la granulación. La suspensión espesa resultante se filtró para dar el **compuesto 26** como un producto en bruto. El producto en bruto se combinó con acetato de etilo (80 L) y tior de siliciclo (5 kg). La mezcla resultante se calentó durante 2 h, se enfrió a RT y se filtró. El filtrado se concentró a aprox. 20 L, y la suspensión resultante se granuló y filtró. La torta del filtro se enjuagó con acetato de etilo (4 L) y se secó en un horno de vacío para dar el **compuesto 26** como un producto puro (4,74 kg, 43,5% en total, las dos últimas etapas).  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,25-8,23 (m, 1H), 7,28 (1H, dd, 2,76 y 9,79 Hz), 7,22 (1H, dd, 5,52 y 8,53 Hz), 7,18 (1H, d,  $J = 1,76$  Hz), 7,01 (1H, dt,  $J = 2,50$  y 8,03 Hz), 5,78-5,70 (m, 1H), 4,76 (1H, d,  $J = 14,3$  Hz), 4,13 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,78 (d, 3H,  $J = 6,02$  Hz), 1,45 (s, 18H);  $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,0, 162,9, 160,4, 148,7, 146,3, 143,0, 140,7, 139,9, 135,5, 129,9, 129,8, 126,1, 123,8, 123,5, 119,7, 113,8, 113,5, 111,6, 108,1, 81,1, 70,1, 45,5, 37,0, 29,7, 26,0, 20,7; LCMS ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup> 607,3, 507,1, 451,2.

**Etapa 3:**

A un reactor bajo N<sub>2</sub> se le adicionó el **compuesto 26** (4,74 kg, 7,82 mol) y acetato de etilo (54 L). Se cargó ácido clorhídrico al 37% (5,19 L, 63,2 mol) lentamente mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 24-48 h hasta que se completó la reacción. Se adicionaron acetato de etilo (54 L) y agua (54 L). La mezcla de reacción se trató luego con trietilamina hasta que se alcanzó un pH 8-9. La capa acuosa se eliminó y luego la capa orgánica se lavó con agua (2 x 54 L). La capa orgánica se concentró a presión reducida hasta aprox. 54 L para dar el **compuesto 27** (no aislado).

**Etapa 4:**

Se adicionó ácido acético (1,0 kg, 16,6 moles) a la capa orgánica que contenía el **compuesto 27**. La mezcla de reacción se concentró y luego se mantuvo durante al menos 3 h con agitación a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo (2 L) y se secó al vacío para dar 3,20 kg (87,8% de rendimiento) del solvato de ácido acético del **Ejemplo 4** (forma 3). Los datos espectroscópicos de este material fueron idénticos a los de una muestra auténtica de la Forma 3 del ácido acético cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]-benzoxadiazaciclo-tetradecina-3-carbonitrilo preparado de acuerdo con el **Ejemplo 3**.

**Ejemplo 5**

Formulación representativa del producto farmacéutico que comprende solvato cristalino del ácido acético del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]-benzoxadiazaciclo-tetradecina-3-carbonitrilo (Forma 3)

Se pueden preparar comprimidos de liberación inmediata (IR) que comprenden un solvato cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]-benzoxadiazaciclo-tetradecina-3-carbonitrilo usando excipientes convencionales comúnmente usados en formulaciones en forma de comprimidos.

Los comprimidos por lo general contienen de 1-30% del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]-benzoxadiazaciclo-tetradecina-3-carbonitrilo en una base w/w. La celulosa microcristalina y el fosfato cálcico dibásico se pueden usar como agentes de carga de comprimidos, y se puede usar almidón glicolato sódico como un desintegrante. El estearato de magnesio se puede usar como lubricante y se puede incorporar al comprimido o agregarse externamente durante la compresión.

Una formulación de liberación inmediata típica de solvato cristalino del ácido acético del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]-benzoxadiazaciclo-tetradecina-3-carbonitrilo (Forma 3) se proporciona en la tabla 25. El compuesto de fórmula I también se puede formular usando lactosa como un agente de carga de comprimido y croscarmelosa de sodio como desintegrante. Se pueden preparar composiciones comparables usando la forma 1 hidrato y la forma 2 hidrato.

**Tabla 25. Composición típica del comprimido IR**

		% de composición
compuesto de Fórmula I	ingrediente activo	1-30
celulosa microcristalina	Agente de carga	35-60
anhidro de fosfato de calcio dibásico	Agente de carga	10-35
glicolato de almidón de sodio	Desintegrante	2-5
estearato de magnesio	Lubricante	0.5-1.5
<b>Peso total del comprimido</b>		<b>100.0</b>

Se fabricaron comprimidos de liberación inmediata (IR) del solvato cristalino del ácido acético del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]-benzoxadiazaciclo-tetradecina-3-carbonitrilo (Forma 3) usando un procedimiento de granulación en seco antes de la compresión. En este procedimiento, el material cristalino se mezcló con una cierta proporción de los excipientes que caían dentro de los intervalos indicados anteriormente y la mezcla se granuló en seco usando un compactador de rodillo. El gránulo se molió como parte de este procedimiento. Los gránulos se mezclaron con el resto de cualquiera de los excipientes (por ejemplo, estearato de magnesio) antes de la compresión.

La figura 13 muestra el patrón de PXRD de un producto farmacéutico prototipo que comprende la forma 3 del solvato cristalino del ácido acético del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]-benzoxadiazaciclo-tetradecina-3-carbonitrilo.

La figura 14 muestra el patrón de FT-Raman de un producto farmacéutico prototipo que comprende la forma 3 del solvato cristalino del ácido acético del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo.

- 5 La figura 15 muestra el espectro de CPMAS de carbono (RMNss) de un producto farmacéutico prototipo que comprende la forma 3 del solvato cristalino del ácido acético del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo.

La figura 16 muestra el espectro de flúor MAS (RMNss) de un producto farmacéutico prototipo que comprende la forma 3 del solvato cristalino del ácido acético del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo.

- 10 Picos característicos PXRD ( $2\theta \pm 0,2^\circ$ ), FT-Raman ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) y  $^{13}\text{C}$  y  $^{19}\text{F}$  ppm RMNss ( $\pm 0,2 \text{ ppm}$ ) que distinguen a la forma 1 cristalina del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo a partir de excipientes de formulación estándar cuando están presentes en una formulación de producto farmacéutico representativo se proporcionan en las tablas 2, 4, 6 y 8 en el presente documento.
- 15 Picos de PXRD ( $2\theta \pm 0,2^\circ$ ) característicos, FT-Raman ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) y  $^{13}\text{C}$  y  $^{19}\text{F}$  ppm RMNss ( $\pm 0,2 \text{ ppm}$ ) que distinguen a la forma 2 cristalina del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo a partir de excipientes de formulación estándar cuando están presentes en una formulación de producto farmacéutico representativo se proporcionan en las tablas 10, 12, 14 y 16 en el presente documento.
- 20 Picos característicos de PXRD ( $2\theta \pm 0,2^\circ$ ), FT-Raman ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) y  $^{13}\text{C}$  y  $^{19}\text{F}$  ppm RMNss ( $\pm 0,2 \text{ ppm}$ ) que distinguen a la forma 3 cristalina del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo a partir de excipientes de formulación estándar cuando están presentes en una formulación de producto farmacéutico representativo se proporcionan en las tablas 18, 20, 21, 23 y 24 en el presente documento.

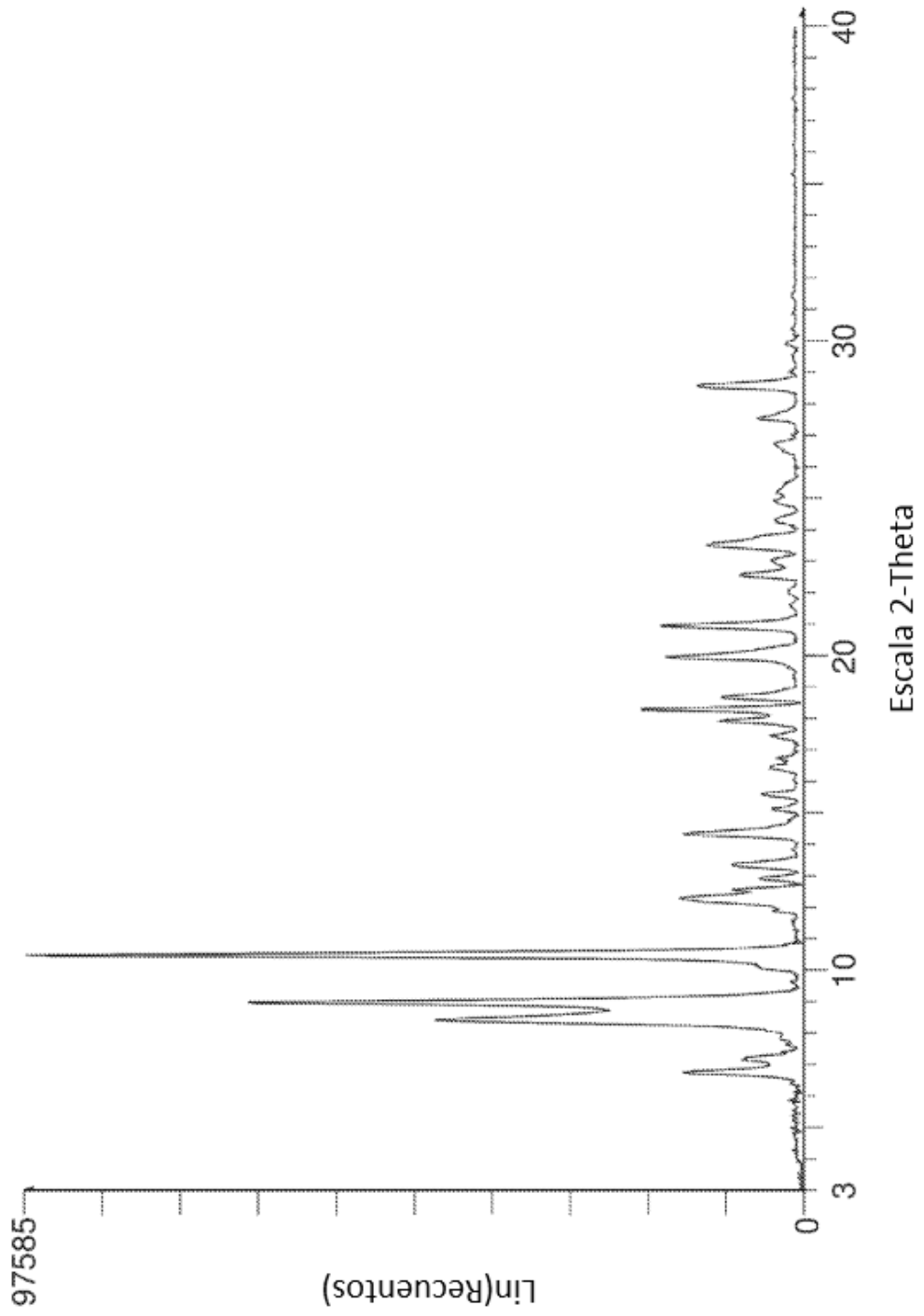
25

## REIVINDICACIONES

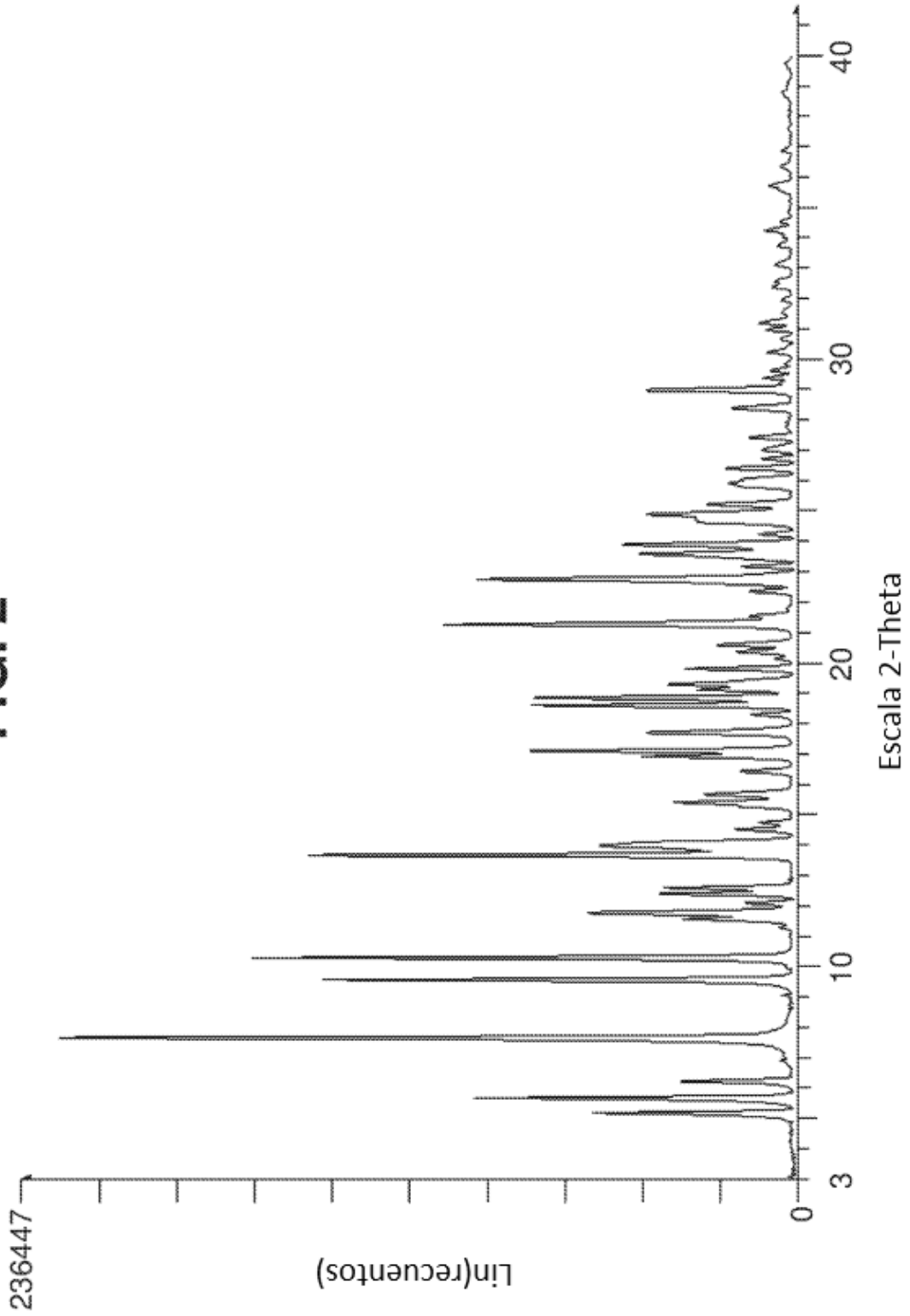
1. Un solvato cristalino del ácido acético del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo.
- 5 2. El solvato cristalino de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $12,9^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ .
3. El solvato cristalino de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $12,9$  y  $14,5^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ .
4. El solvato cristalino de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $11,4$ ,  $12,9$  y  $14,5^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ .
- 10 5. El solvato cristalino de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $10,5$ ,  $11,4$ ,  $12,9$  y  $14,5^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ .
6. El solvato cristalino de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $10,5$ ,  $11,4$ ,  $12,9$ ,  $14,5$  y  $15,3^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ .
- 15 7. El solvato cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $2234 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .
8. El solvato cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $809$  y  $2234 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .
9. El solvato cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $809$ ,  $2234$  y  $3055 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .
- 20 10. El solvato cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que tiene: (a) un espectro de  $^{19}\text{F}$  RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-107,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; (b) un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $140,7 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; o (c) ambos (a) y (b).
11. El solvato cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende valores de resonancia (ppm) de:  $22,8$ ,  $140,7$  y  $170,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .
- 25 12. Un hidrato cristalino del (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimetil-15-oxo-10,15,16,17-tetrahidro-2H-8,4-(meteno)pirazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacicotetradecina-3-carbonitrilo.
13. El hidrato cristalino de la reivindicación 12, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $8,9^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ .
- 30 14. El hidrato cristalino de la reivindicación 12, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $8,9$  y  $10,4^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ .
15. El hidrato cristalino de la reivindicación 12, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $8,4$ ,  $8,9$  y  $10,4^\circ 2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ .
16. El hidrato cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 12-15, que tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $1554 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .
- 35 17. El hidrato cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 12-15, que tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $1554$  y  $2228 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .
18. El hidrato cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 12-15, que tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $805$ ,  $1554$ ,  $2228$  y  $3063 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .
- 40 19. El hidrato cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 12-18, que tiene: (a) un espectro de  $^{19}\text{F}$  RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-109,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; (b) un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $113,6 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; o (c) ambos (a) y (b).
20. El hidrato cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 12-18, que tiene un espectro de  $^{19}\text{F}$  RMN en estado sólido que comprende valores de resonancia (ppm) de:  $-116,4$  y  $-109,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .
- 45 21. El hidrato cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 12-18, que tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende valores de resonancia (ppm) de:  $47,3$ ,  $113,6$  y  $133,6 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .

- 22.** El hidrato cristalino de la reivindicación 12, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $7,6 \text{ }^\circ 2\theta \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ .
- 23.** El hidrato cristalino de la reivindicación 12, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $7,6$  y  $10,2 \text{ }^\circ 2\theta \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ .
- 5 **24.** El hidrato cristalino de la reivindicación 12, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $7,6, 9,5$  y  $10,2 \text{ }^\circ 2\theta \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ .
- 25.** El hidrato cristalino de la reivindicación 12, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $5,6, 7,6, 9,5$  y  $10,2 \text{ }^\circ 2\theta \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ .
- 10 **26.** El hidrato cristalino de la reivindicación 12, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos a valores  $2\theta$  de:  $5,6, 7,6, 9,5, 10,2$  y  $13,6 \text{ }^\circ 2\theta \pm 0,2 \text{ }^\circ 2\theta$ .
- 27.** El hidrato cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 12 o 22-26, que tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $1611 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .
- 28.** El hidrato cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 12 o 22-26, que tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $1611$  y  $2229 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .
- 15 **29.** El hidrato cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 12 o 22-26, que tiene un espectro de Raman que comprende valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) de:  $804, 2229$  y  $3061 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .
- 30.** El hidrato cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 12 o 22-29, que tiene: (a) un espectro de  $^{19}\text{F}$  RMN en estado sólido que comprende el valor de resonancia (ppm) de:  $-108,3 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; (b) un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de:  $118,9 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ ; o (c) ambos (a) y (b).
- 20 **31.** El hidrato cristalino de una cualquiera de las reivindicaciones 12 o 22-29, que tiene un espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN en estado sólido que comprende los valores de resonancia (ppm) de:  $48,3, 118,9$  y  $168,2 \text{ ppm} \pm 0,2 \text{ ppm}$ .
- 32.** Una composición farmacéutica que comprende un solvato cristalino del ácido acético según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o un hidrato cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 12-31, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 **33.** Un solvato cristalino del ácido acético según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o un hidrato cristalino según una cualquiera de las reivindicaciones 12-31, para uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero.

**FIG. 1**

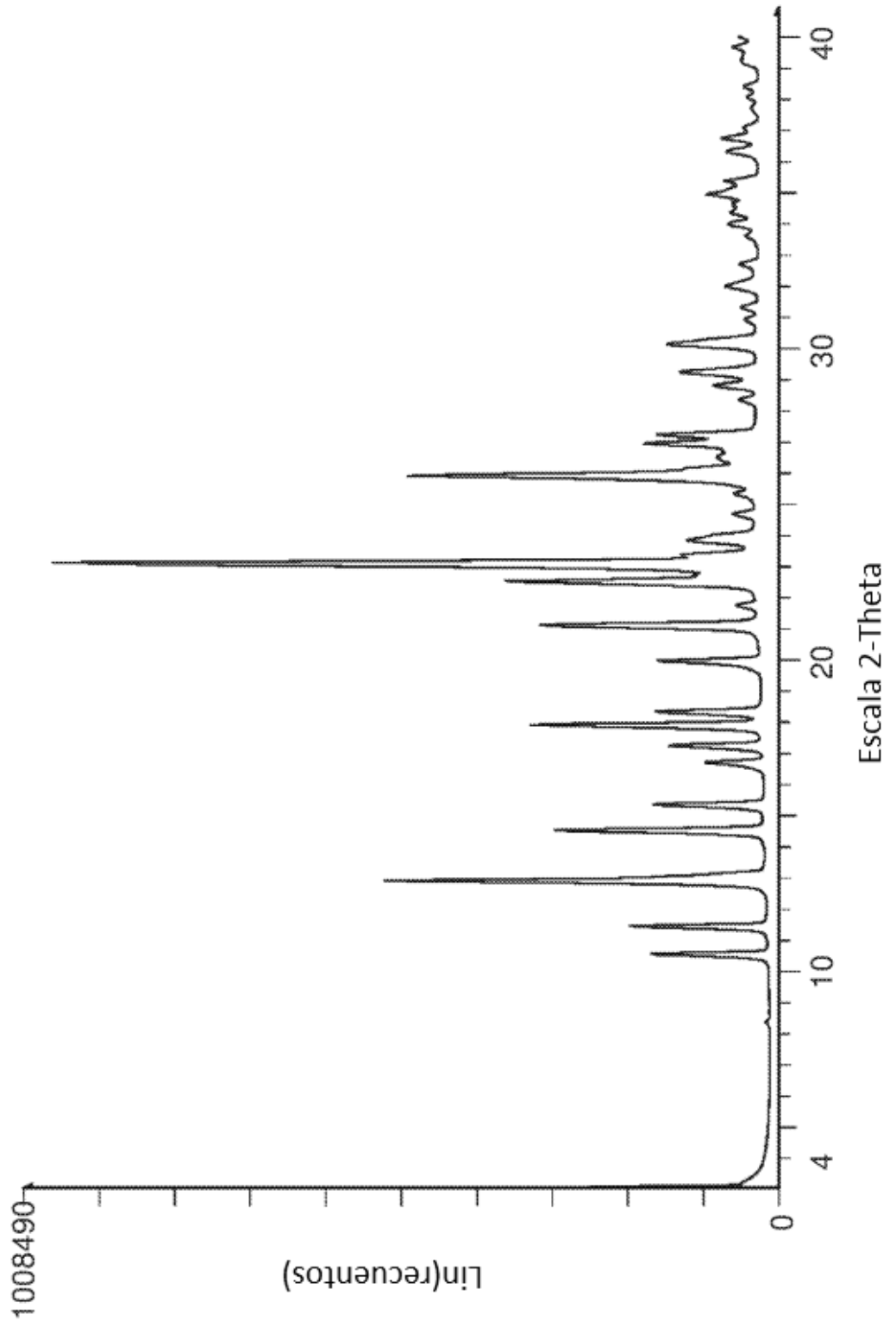


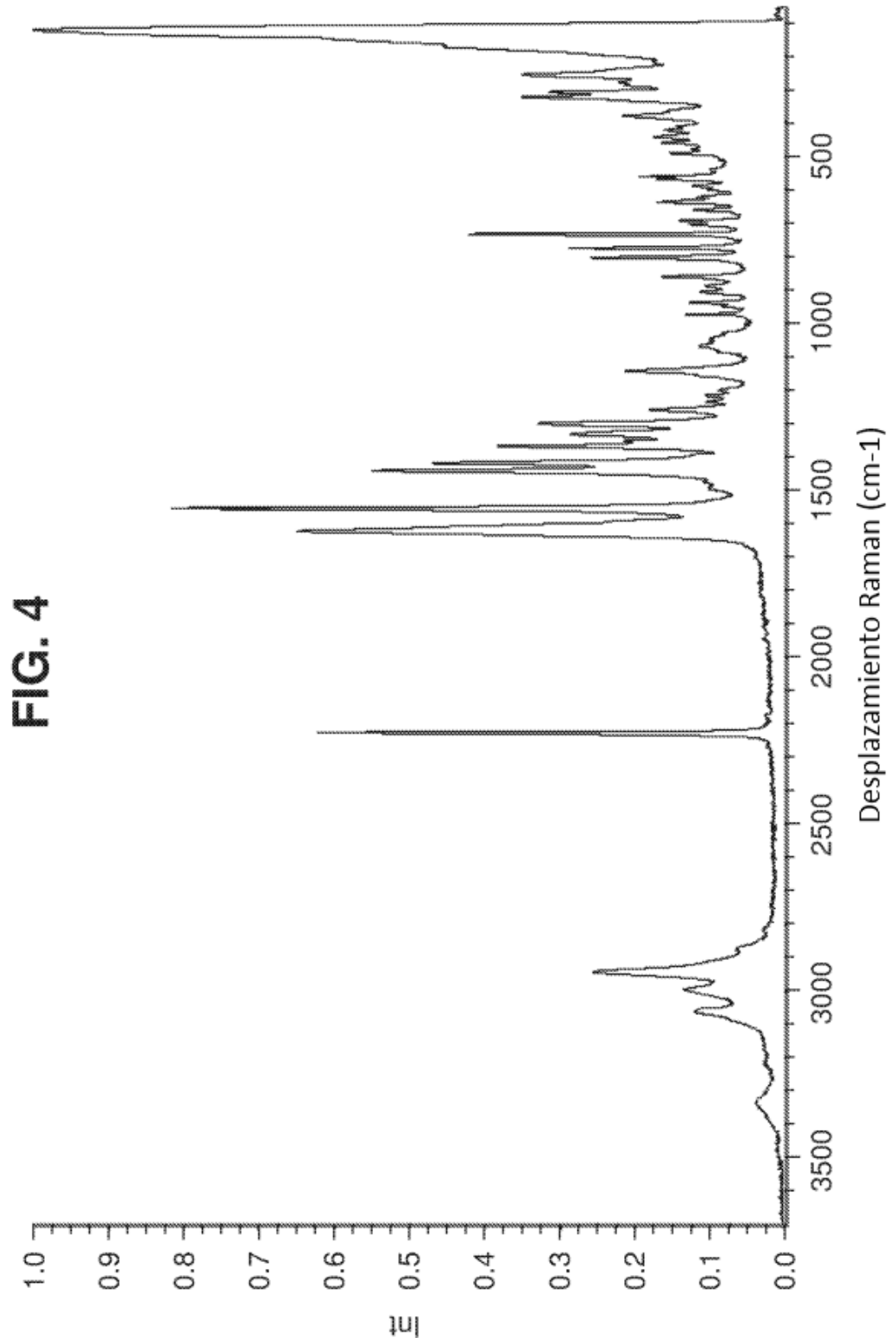
**FIG. 2**





**FIG. 3**





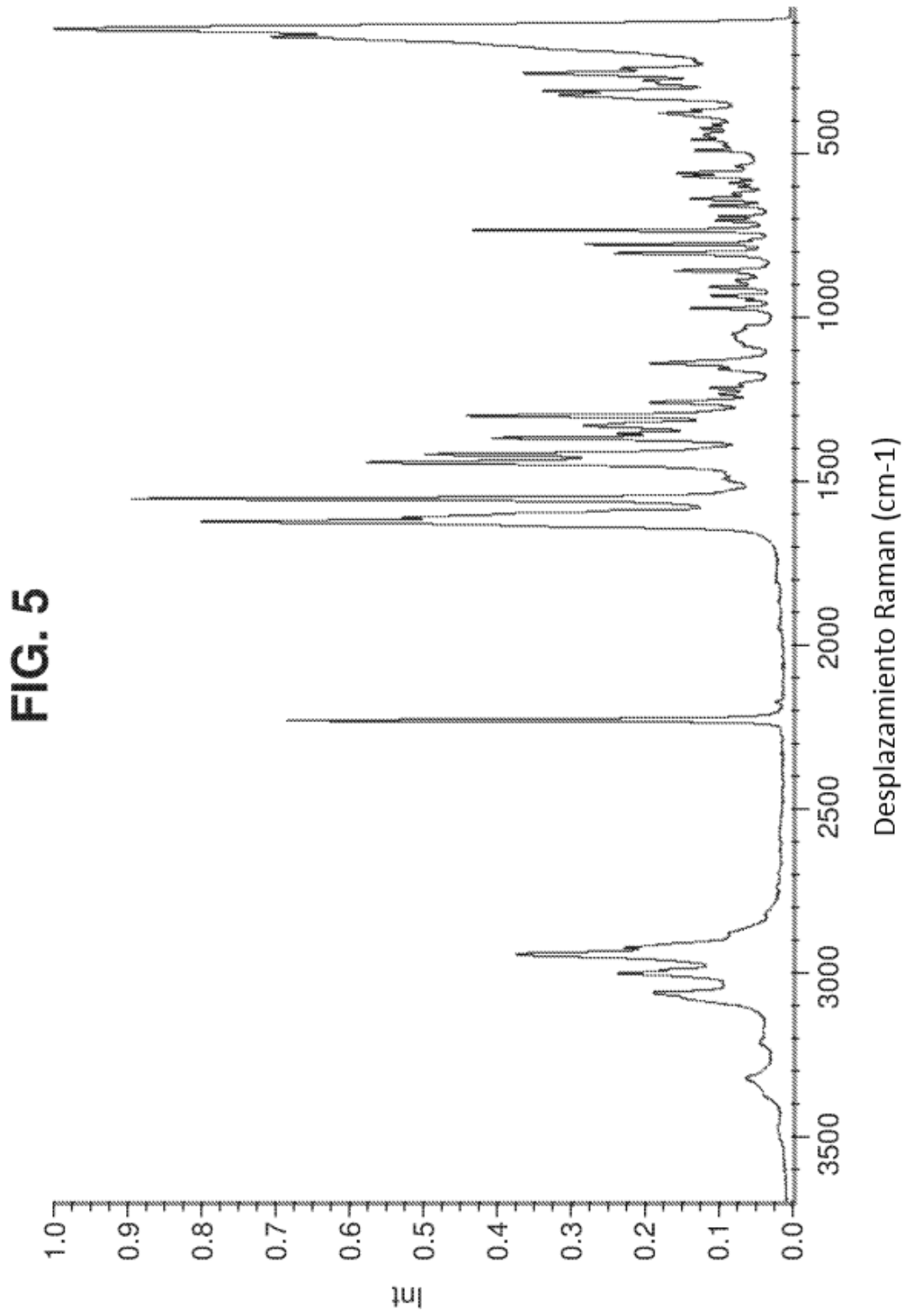
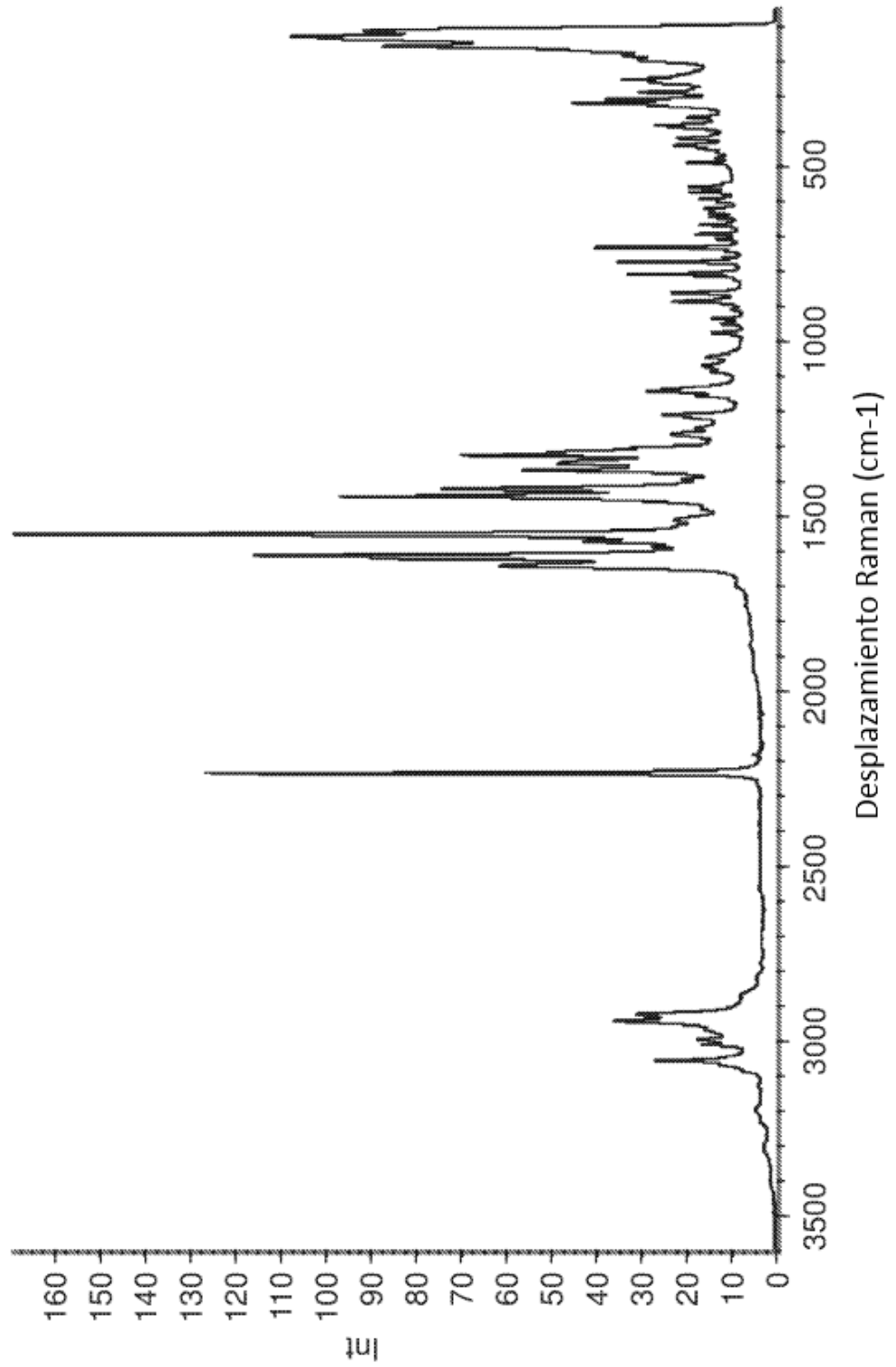


FIG. 6



**FIG. 7**

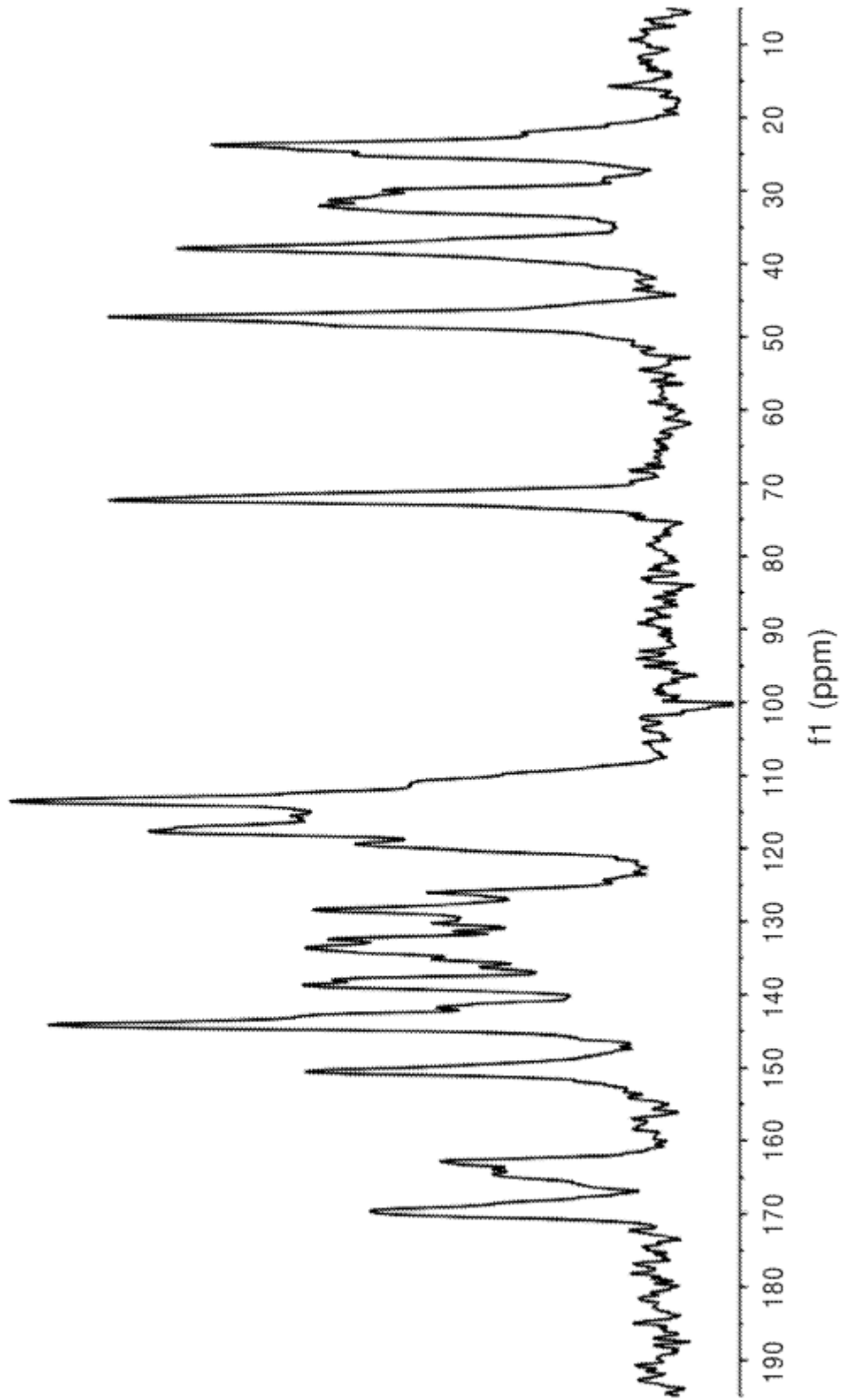
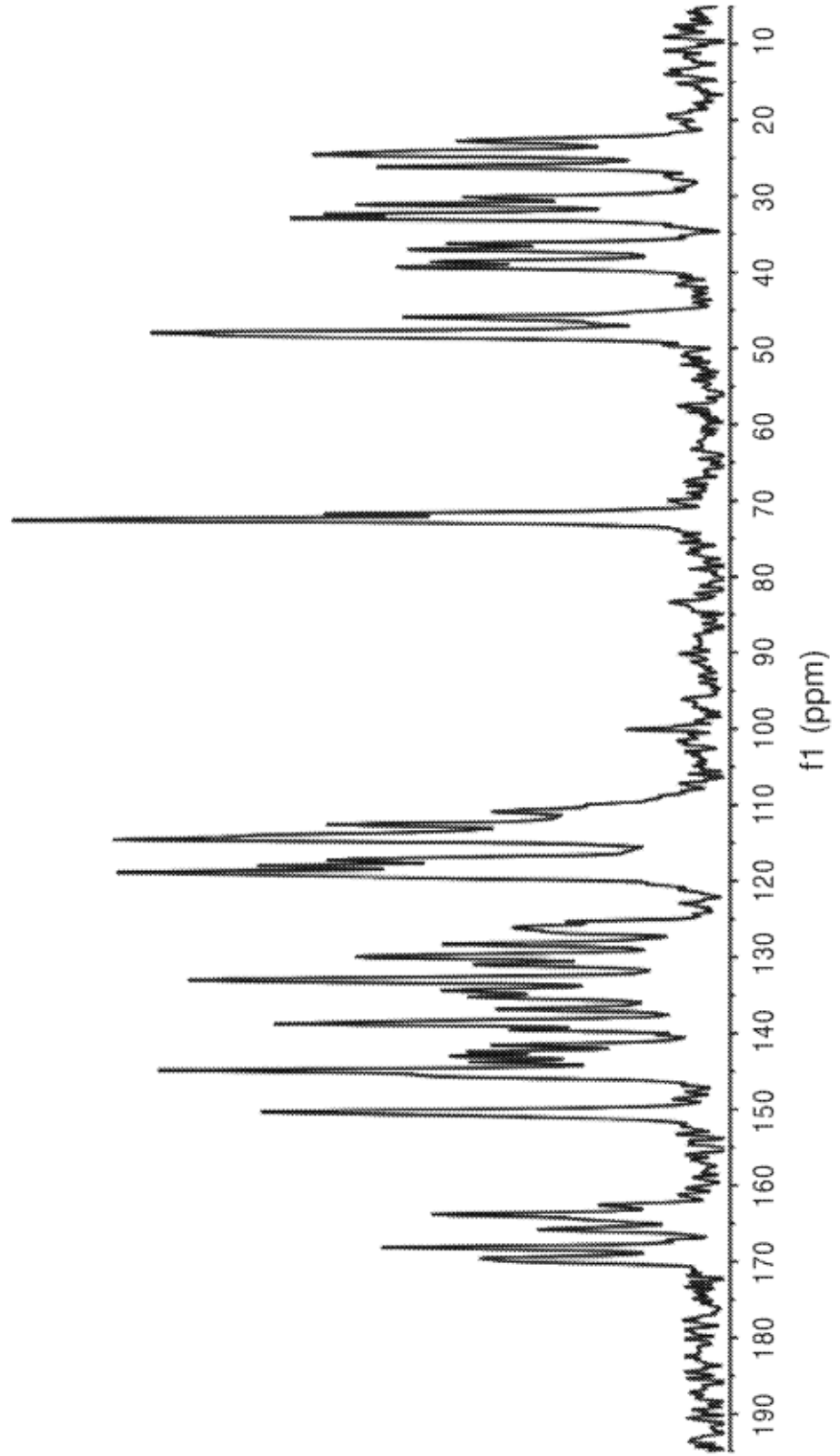
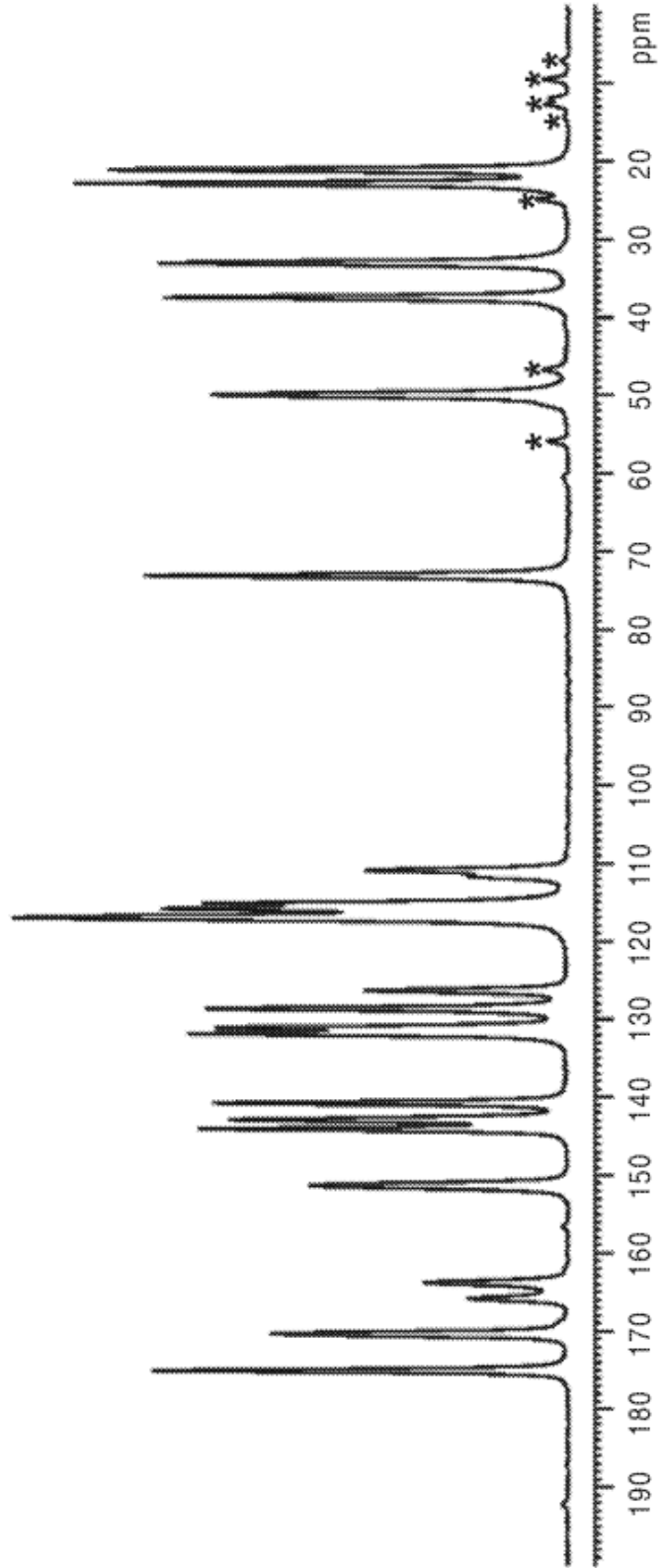


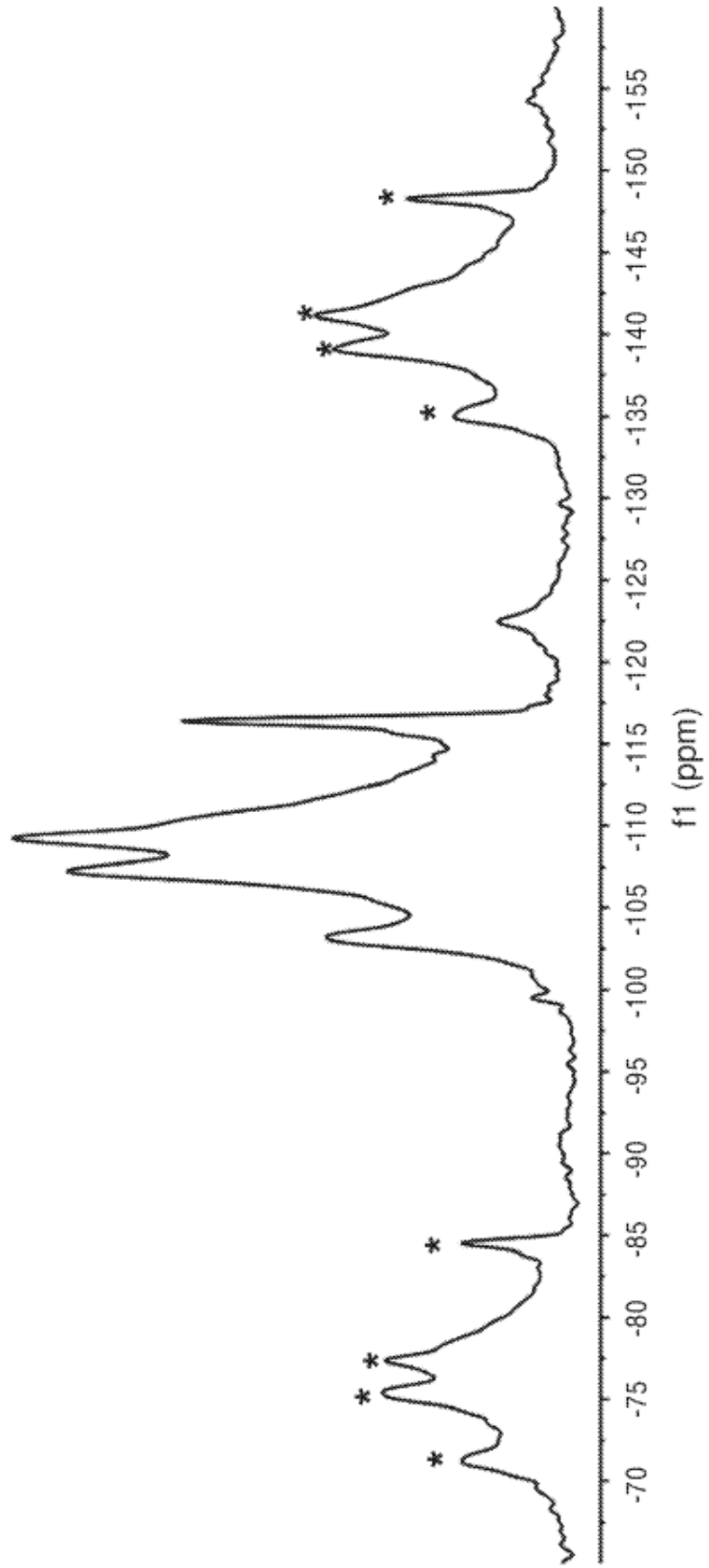
FIG. 8



**FIG. 9**

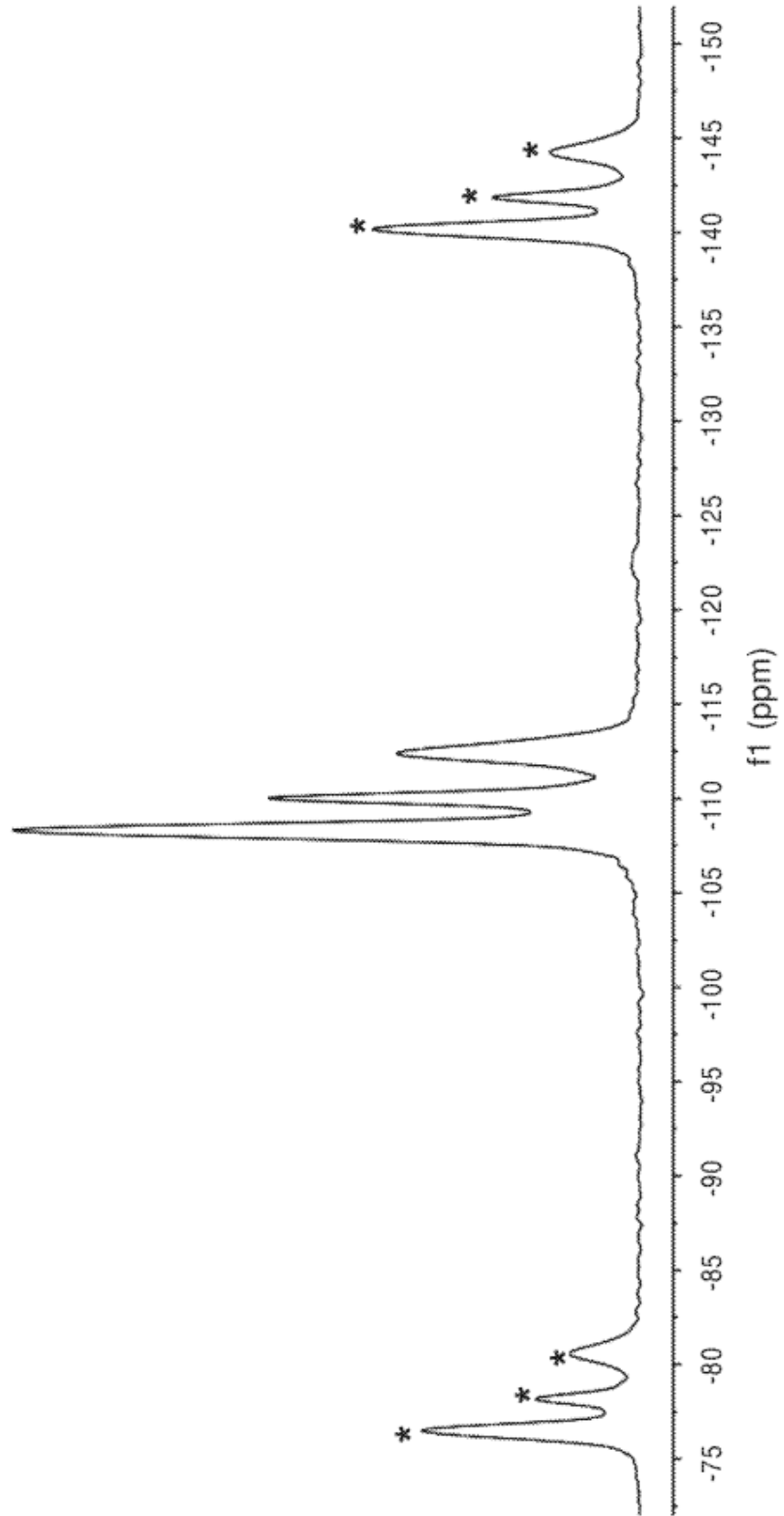


**FIG. 10**





**FIG. 11**



**FIG. 12**

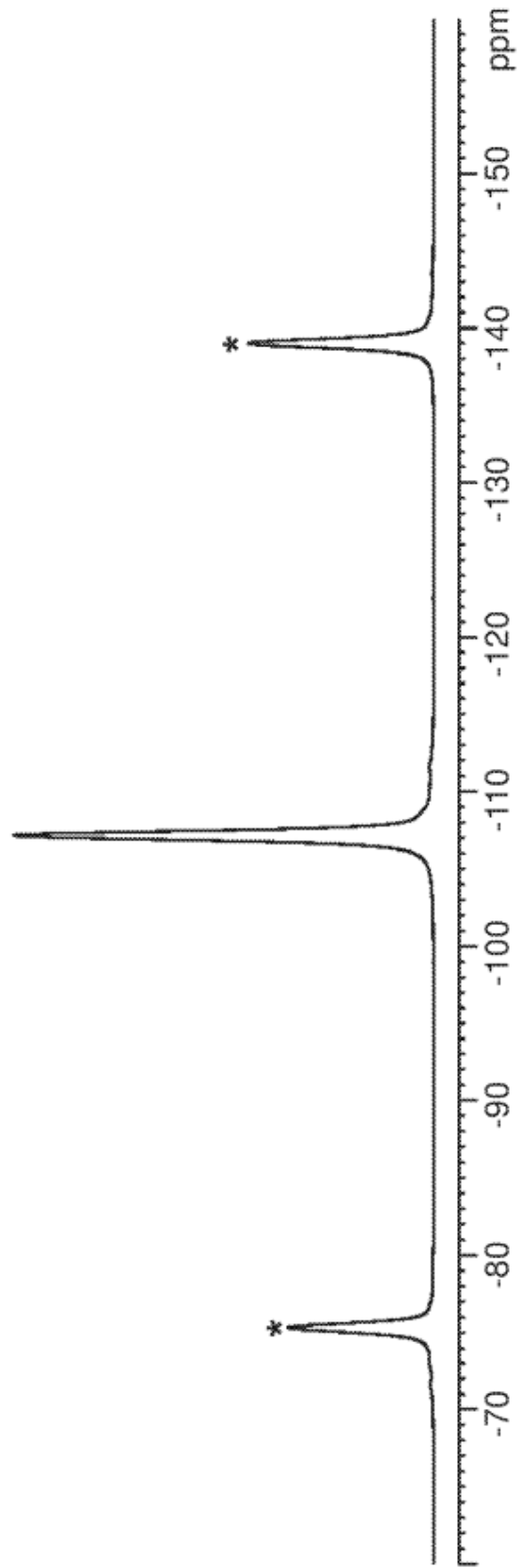
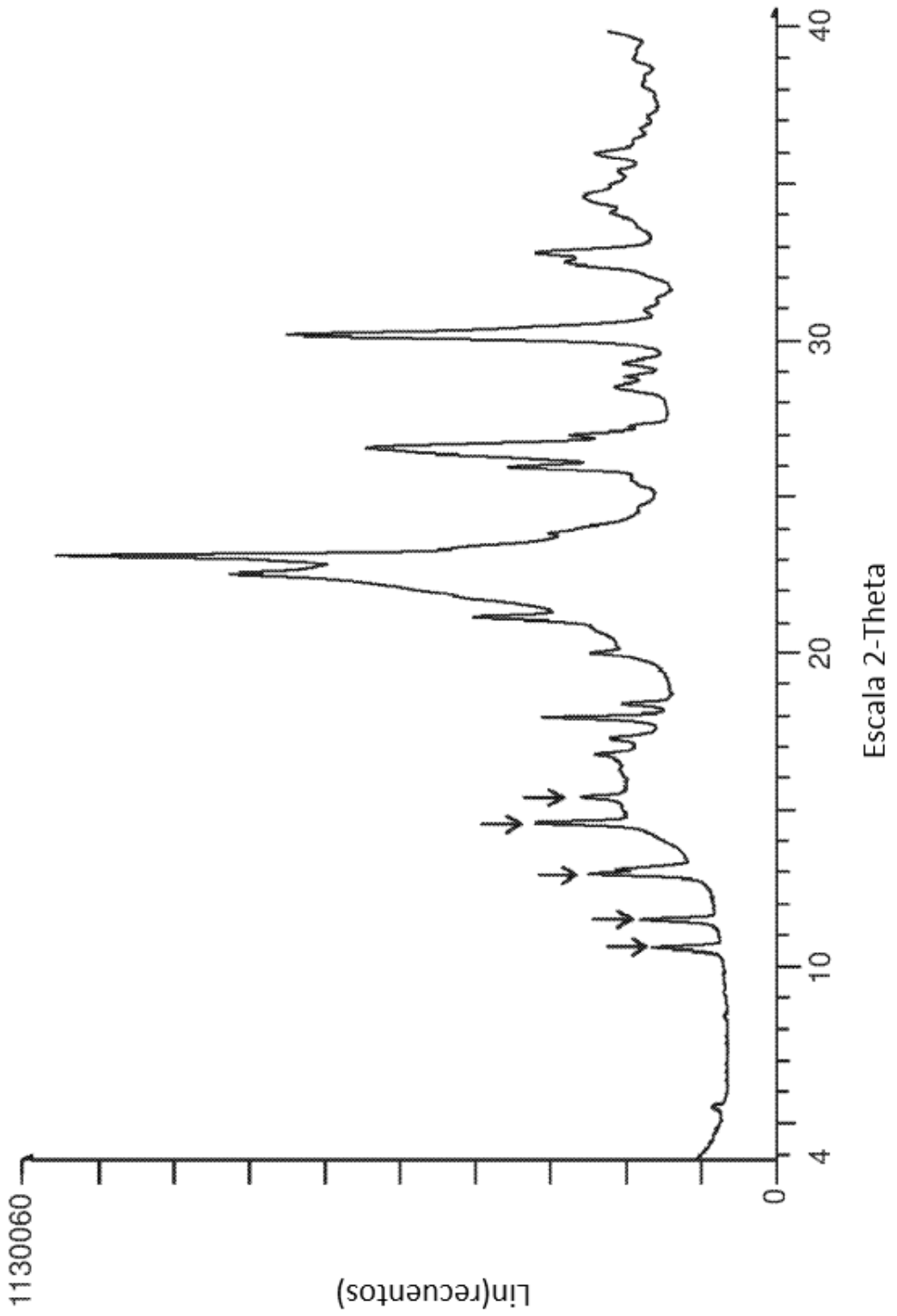
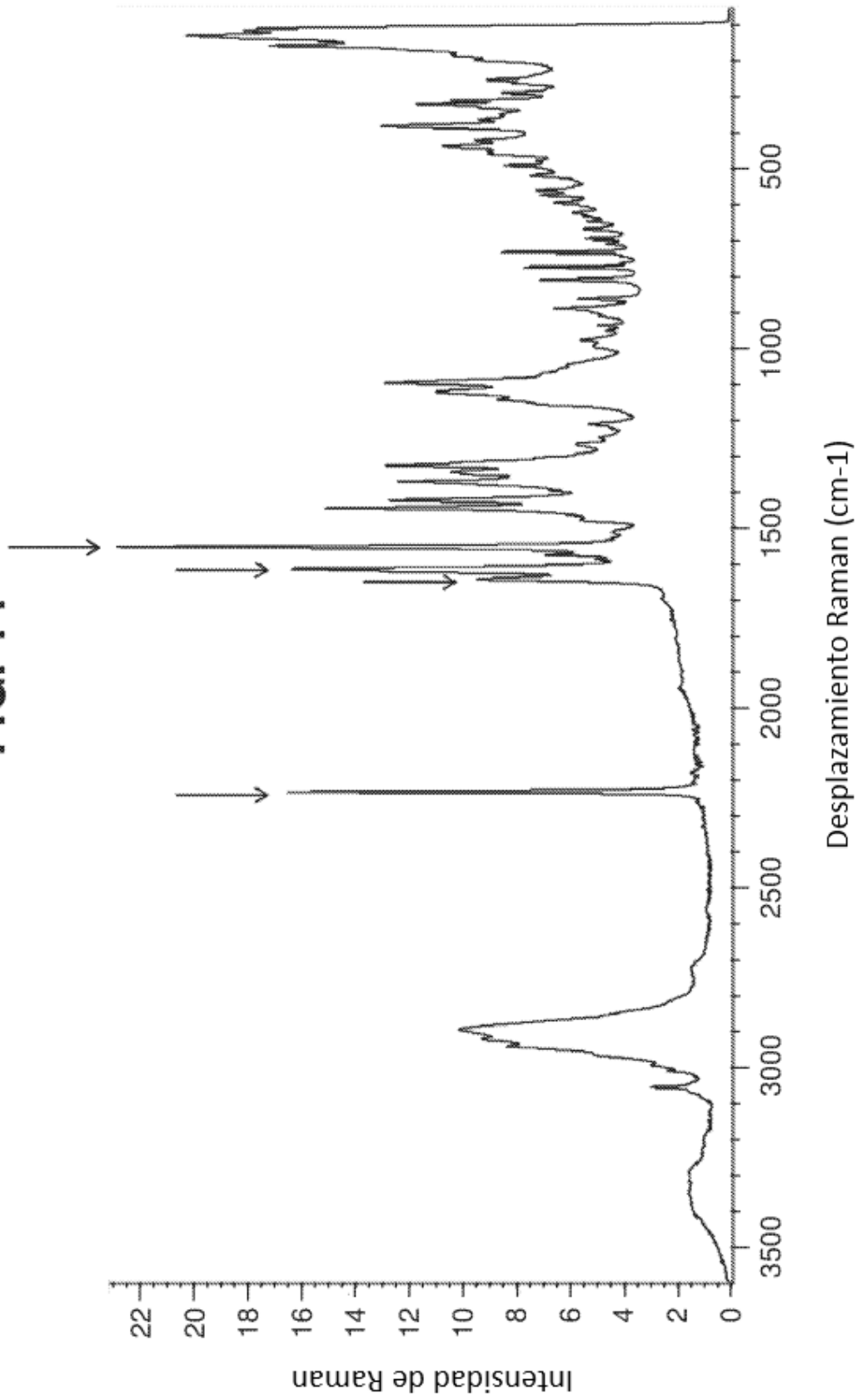


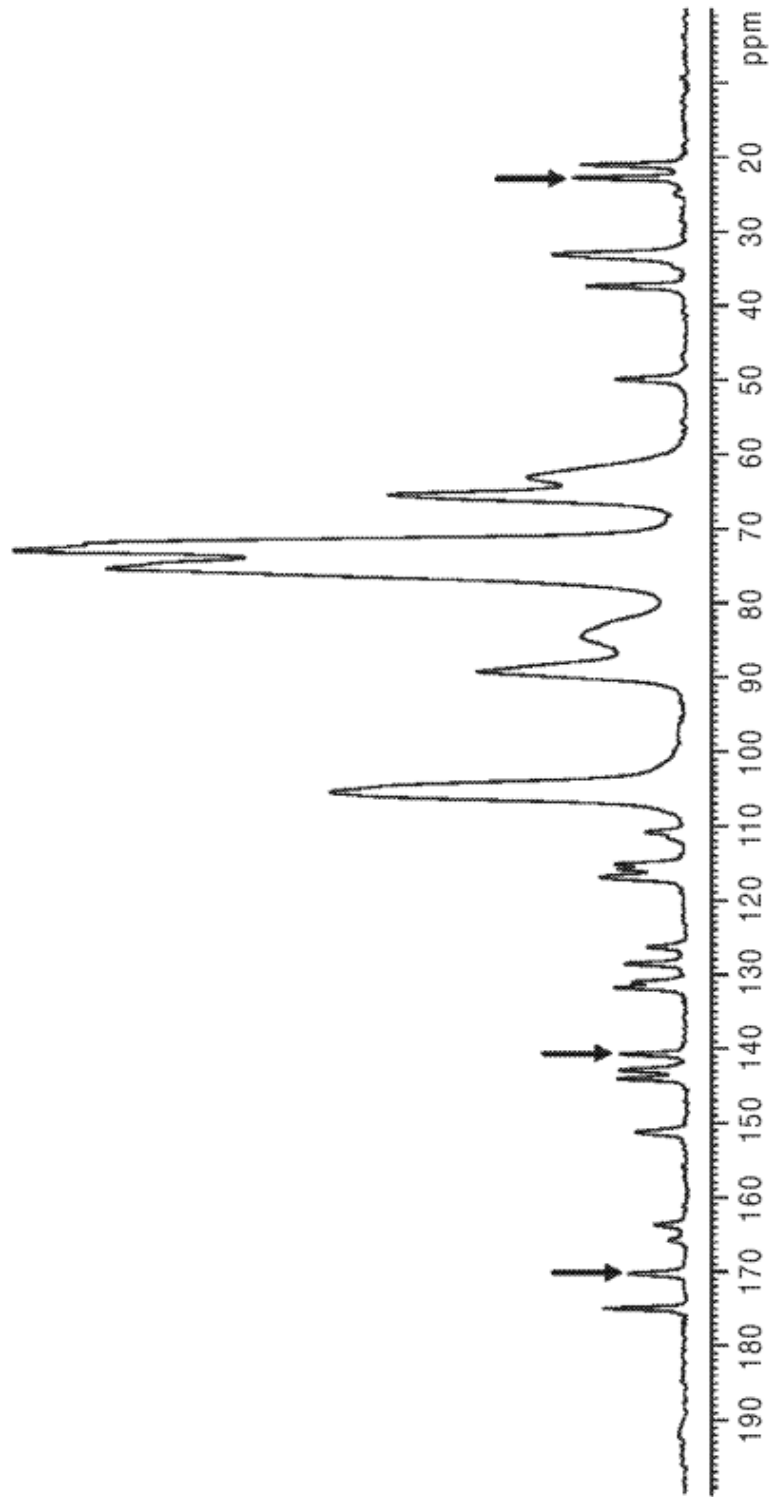
FIG. 13



**FIG. 14**



**FIG. 15**



**FIG. 16**

